

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

ИЗМЕНЕНИЯ, вносимые в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза

1. В разделе «ВВЕДЕНИЕ»:

а) в абзаце четвертом:

в предложении первом цифру «3» заменить цифрой «4»;

дополнить предложением следующего содержания: «Часть IV содержит требования к производству высокотехнологичных лекарственных препаратов.»;

б) после абзаца восьмого дополнить абзацем следующего содержания:

«Цель части IV – разъяснить требования уполномоченных органов государств-членов, связанные с правилами надлежащего производства высокотехнологичных лекарственных препаратов.».

2. Во втором абзаце подпункта «i» пункта 4.20 главы 4 части I слова об отклонениях (отступлениях) от спецификации» заменить словами «о результатах, выходящих за пределы спецификации».

3. В главе 6 части I:

а) в подпункте «iv» пункта 6.7 слова «имеющих отклонения от спецификаций» заменить словами «выходящих за пределы спецификаций»;

б) во втором предложении пункта 6.9 слова «данные с отклонениями от требований спецификации» заменить словами «результаты, выходящие за пределы спецификации».

4. В дополнении № 2 к указанным Правилам:

а) в абзаце девятом пункта П.1 слова «несоответствующих» заменить словами «выходящих за пределы»

б) во втором абзаце пункта П.7 слова «не соответствующих спецификациям» заменить словами «выходящих за пределы спецификаций».

5. В приложении № 2 к указанным Правилам:

а) абзац седьмой изложить в следующей редакции:

«б) вид продукции: настоящее приложение является руководящим документом для всего спектра биологических лекарственных препаратов и не распространяется на высокотехнологичные лекарственные препараты, требования к производству которых установлены частью IV Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.»;

б) в предложении первом абзаца четвертого пункта 70 слово «границы» заменить словом «пределы».

6. В пункте 4.5 приложения № 16 к указанным Правилам слово «рамки» заменить словом «пределы».

7. Дополнить указанные Правила частью IV следующего содержания:

«Часть IV.

Требования к производству высокотехнологичных лекарственных препаратов

1. Общие положения

1.1. Сфера применения

1.10. Соответствие требованиям надлежащей производственной практики (GMP) обязательно для всех лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы). Производство исследуемых лекарственных препаратов также должно соответствовать настоящим Правилам. Высокотехнологичные лекарственные препараты (ВТЛП), применение которых допускается в соответствии с пунктом 5.1 Правил регистрации и экспертизы, должны производиться в соответствии со стандартами качества, эквивалентными производству зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов.

1.11. Регулирование производства и обращения высокотехнологичных лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с настоящими Правилами и актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

1.12. Настоящая часть определяет требования GMP к производству зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов и высокотехнологичных лекарственных препаратов, используемых для клинического исследования. Настоящая часть не применяется к лекарственным препаратам, не относящимся к высокотехнологичным лекарственным препаратам. Положения частей I и II и приложений к настоящим Правилам, не применяются к высокотехнологичным лекарственным препаратам, если эти части и приложения специально не упоминаются в настоящей части Правил.

1.13. В настоящей части под понятием высокотехнологичных лекарственных препаратов понимают зарегистрированные

высокотехнологичные лекарственные препараты, так и высокотехнологичные лекарственные препараты, испытываемые или используемые в качестве референтного лекарственного препарата в клиническом исследовании (то есть исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты). Если определенные положения применимы только для зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов, используется понятие «зарегистрированные высокотехнологичные лекарственные препараты». Если определенные положения применимы только для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов, используется понятие «исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты».

1.14. Ни одно из положений настоящей части Правил (включая риск-ориентированный подход) не допускается рассматривать в качестве отступления от регистрационного досье или досье на клиническое исследование. Возможны незначительные поправки к процедурам и сведениям, указанным в досье исследуемого лекарственного препарата, без предварительного согласования уполномоченных органов государств-членов. В рамках настоящей части Правил понятие «досье на клиническое исследование» включает в себя также незначительные поправки, внесенные в досье исследуемого лекарственного препарата.

1.15. Настоящая часть не направлена на введение какого-либо ограничения на новые концепции новых технологий. Хотя настоящий документ описывает стандартные требования, производители вправе использовать альтернативные подходы, если доказано, что альтернативный подход способен достигнуть той же цели. Любое вводимое усовершенствование должно быть совместимо с необходимостью обеспечения качества, безопасности, эффективности и прослеживаемости препарата. Дополнительно следует подчеркнуть, что

необходимо соблюдать требования регистрационного досье или досье на клиническое исследование.

Роль держателя регистрационного удостоверения или спонсора клинического исследования

1.16. Чтобы производитель соответствовал требованиям GMP, необходимо взаимодействие между производителем и держателем регистрационного удостоверения (или в отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов – производителем и спонсором клинического исследования (далее – спонсор)).

1.17. Производитель должен соблюдать спецификации и инструкции, предоставленные держателем регистрационного удостоверения или спонсором. Обязанностью держателя регистрационного удостоверения или спонсора является обеспечение соответствия спецификациям и инструкций, переданным производителю, требованиям досье на клиническое исследование или регистрационного досье. Об изменениях в них необходимо уведомлять незамедлительно.

1.18. Важно, чтобы держатели регистрационных удостоверений или спонсоры оперативно сообщали производителю любые сведения, относящиеся к процессу производства, а также любые сведения, способные оказать влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата (например, историю клеточной линии). Передаваемая держателем регистрационного удостоверения или спонсором информация должна быть исчерпывающей.

1.19. В свою очередь производители должны информировать держателя регистрационного удостоверения или спонсора о любых сведениях, собираемых в контексте производственной деятельности и

которые значимы для качества, безопасности или эффективности лекарственного препарата.

1.20. Обязанности держателя регистрационного удостоверения или спонсора и производителя, а также по отношению друг к другу должны быть закреплены письменно. В случае исследуемых лекарственных препаратов соглашение между спонсором и производителем должно отдельно предусматривать обмен отчетами об инспекциях и обмен сведениями по вопросам качества.

1.2. Общие принципы

1.21. Качество играет существенную роль в профиле безопасности и эффективности высокотехнологичных лекарственных препаратов. Производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов несет ответственность за обеспечение принятия соответствующих мероприятий для обеспечения качества препарата (фармацевтическая система качества).

Фармацевтическая система качества

1.22. Фармацевтическая система качества – совокупность мер, принимаемых с целью обеспечения того, чтобы лекарственные препараты обладали качеством, требуемым для их целевого назначения.

1.23. При разработке фармацевтической системы качества необходимо принимать во внимание размер компании и сложность деятельности. Высшее руководство должно активно участвовать в обеспечении эффективности фармацевтической системы качества. Хотя некоторые аспекты могут охватывать всю компанию, эффективность фармацевтической системы качества, как правило, подтверждается на уровне производственной площадки.

1.24. Соответствие требованиям GMP является неотъемлемой частью фармацевтической системы качества. В частности, с помощью фармацевтической системы качества необходимо обеспечить, чтобы:

(i) персонал в достаточной степени подготовлен и существует четкое распределение обязанностей;

(ii) помещения и оборудование соответствуют целевому назначению и осуществляется их надлежащее техническое обслуживание;

(iii) имеется полноценная система документации, обеспечивающая установление соответствующих спецификаций на материалы, промежуточные продукты, нефасованные продукты и готовый препарат, четкое понимание процесса производства и ведение соответствующих записей;

(iv) производственный процесс соответствует требованиям для обеспечения стабильного производства (соответствующей стадии разработки), качества препарата и его соответствия применимым спецификациям;

(v) имеется система контроля качества, функционально независимая от производства;

(vi) предусмотрены меры для предварительной оценки планируемых изменений и их одобрения перед внедрением, принимая во внимание регуляторные требования (то есть процедуру внесения изменений в случае зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов или процедуру одобрения существенной модификации клинического исследования в случае исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов), и для оценки внедренных изменений;

(vii) дефекты качества и отклонения от технологического процесса выявляются максимально быстро, причины расследуются и принимаются соответствующие корректирующие и (или) предупреждающие мероприятия и

(viii) внедрены системы для обеспечения прослеживаемости высокотехнологичных лекарственных препаратов, а также их исходных материалов и критичного исходного сырья.

1.25. Необходимо осуществлять непрерывную оценку эффективности системы обеспечения качества. Из результатов параметров, идентифицированных в качестве показателя качества или в качестве критичных, необходимо анализировать тенденции и проверять их, чтобы убедиться, что они согласуются друг с другом. Производитель обязан проводить самоинспекции в рамках фармацевтической системы качества, чтобы вести мониторинг ее внедрения и соблюдения надлежащей производственной практики и предлагать любые необходимые корректирующие мероприятия и (или) предупреждающие действия. Необходимо вести записи о таких самоинспекциях и любых принятых впоследствии корректирующих действиях.

1.26. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов обзоры качества необходимо проводить ежегодно для проверки достаточности и устойчивости существующих процессов, а также для определения любых тенденций и для выявления возможностей для улучшения препарата и (или) процесса. Объем обзоров качества необходимо определять объемом производимых препаратов и тем, вносились ли изменения в производственный процесс (то есть обзор качества должен быть более детальным, если произведено большое число серий или большое количество препарата, чем в случае небольшого числа серий или небольшого количества препарата; обзор качества должен

также быть более детальным, если в течение рассматриваемого года вносились изменения в производственный процесс, чем когда такие изменения не вносились). Обзоры качества допускается группировать по виду препарата, если это научно обосновано.

1.27. Производитель и, если это другое юридическое лицо, держатель регистрационного удостоверения должны оценивать результаты обзора и определять необходимость корректирующих и (или) предупреждающих действий.

2. Риск-ориентированный подход

2.1. Введение

2.10. Высокотехнологичные лекарственные препараты – это сложные лекарственные препараты, и риски могут отличаться в зависимости от вида препарата, природы или характеристик исходных материалов и уровня сложности производственного процесса. Также признается, что готовый препарат может обладать некоторой степенью вариабельности в связи с использованием биологических материалов и (или) стадий сложных манипуляций (например, культивирования клеток, манипуляций, изменяющих функцию клеток и др.). Кроме того, производство и испытания аутологичных высокотехнологичных лекарственных препаратов (и аллогенных препаратов в случае сценария совместимого донора) представляют специфические сложности, и стратегии, используемые для обеспечения высокого уровня качества, необходимо совершенствовать с учетом ограничений производственного процесса, небольших размеров серий и характерной вариабельности исходного материала.

2.11. Высокотехнологичные лекарственные препараты занимают передовые позиции в области научной инновации, а сама область претерпевает быстрые технологические изменения, которые также влияют на производственные процессы. Например, появляются новые производственные модели для решения специфических сложностей, присущих высокотехнологичным лекарственным препаратам (например, децентрализованное производство в отношении аутологичных препаратов). Дополнительно высокотехнологичные лекарственные препараты также могут разрабатываться в академических или стационарных условиях, эксплуатируемых в рамках систем качества, отличных от условий, которые обычно требуются для производства традиционных лекарственных препаратов.

2.12. При установлении требований GMP, применимых к высокотехнологичным лекарственным препаратам, необходимо признавать определенную степень гибкости, чтобы производитель мог предпринять меры, которые были бы наиболее подходящими с учетом специфических характеристик производственного процесса и препарата. Это особенно важно для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов, в особенности на ранних фазах клинических исследований (фаза I и фаза I/II) вследствие нередко неполных знаний о препарате (например, активности), а также эволюционирующей природы рутинных операций (в целях внесения поправок (корректировок) в производственный процесс с учетом увеличения знаний о препарате).

2.2. Применение производителями высокотехнологичных лекарственных препаратов риск-ориентированного подхода

2.13. Риск-ориентированный подход применим ко всем видам высокотехнологичных лекарственных препаратов. Он применяется в

равной мере ко всем видам условий. Показатели качества, безопасности и эффективности высокотехнологичных лекарственных препаратов и соблюдение требований GMP необходимо обеспечивать для всех высокотехнологичных лекарственных препаратов независимо от того, разрабатываются ли они в стационарных, академических или промышленных условиях.

2.14. Производители отвечают за качество производимых ими высокотехнологичных лекарственных препаратов. Риск-ориентированный подход позволяет производителю разработать организационные, технические и структурные меры, принимаемые для соответствия требованиям GMP и тем самым для обеспечения качества, в соответствии со специфическими рисками препарата и производственного процесса. Хотя риск-ориентированный подход обеспечивает гибкость, он также предусматривает ответственность производителя за принятие мер контроля и снижения рисков, необходимых для устранения специфических рисков препарата и производственного процесса.

2.15. Риски для качества, связанные с высокотехнологичными лекарственными препаратами, в значительной степени зависят от биологических характеристик и происхождения клеток и тканей, биологических характеристик векторов (например, способности к репликации или обратной транскрипции) и трансгенов, количества и характеристик экспрессируемого белка (в отношении генотерапевтических препаратов), свойств других неклеточных компонентов (исходного сырья, матриц) и производственного процесса.

2.16. При определении мер контроля и снижения рисков, наиболее применимых в каждом случае, производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов обязан учитывать все потенциальные риски,

связанные с препаратом или производственным процессом на основании всех доступных сведений, включая оценку потенциальных последствий для профиля качества, безопасности и эффективности препарата, а также другие связанные риски для здоровья человека или производственной среды. При появлении новых сведений, способных повлиять на риски, необходимо выполнить оценку, чтобы определить, является ли стратегия контроля (то есть совокупность применяемых мер контроля и минимизации последствий) достаточной.

2.17. Оценка рисков и эффективность мер контроля и снижения рисков должны основываться на актуальных научных знаниях и накопленном опыте. Такая оценка связана с защитой пациентов.

2.18. Масштаб работ и степень документального оформления должна соотноситься с уровнем риска. Использовать формальный процесс управления рисками (с использованием признанных инструментов и (или) внутренних процедур, например, стандартных операционных процедур) не всегда целесообразно, равно как и не всегда необходимо. Использование неформальных процессов управления рисками (с использованием эмпирических инструментов и (или) внутренних процедур) также считается приемлемым.

2.19. Применение риск-ориентированного подхода способствует соответствию, но не освобождает производителя от обязанности соблюдения соответствующих регуляторных требований и подтверждения его способности в необходимой степени управлять рисками препарата и производственного процесса. Это не заменяет соответствующие коммуникации с уполномоченными органами.

Исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты

2.20. Применение требований GMP к исследуемым высокотехнологичным лекарственным препаратам направлено на защиту субъектов клинических исследований и также необходимо для обеспечения надежности результатов клинического исследования, в том числе за счет обеспечения постоянства характеристик препарата, чтобы на результаты клинического исследования не влияло ненадлежащее производство и изменения на протяжении разработки препарата документировались надлежащим образом.

2.21. Необходимо обеспечить возможность использования данных, полученных на ранних фазах клинических исследований, в последующих фазах разработки. В связи с этим должна существовать функциональная система качества в отношении производства исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов.

2.22. Качество и безопасность препарата необходимо обеспечивать с первых стадий разработки. Следует признать, что имеет место постепенное увеличение объема знаний о препарате и что масштаб работ при составлении и реализации стратегии для обеспечения качества будет постепенно увеличиваться. Из этого следует, что производственные процедуры и методы контроля должны становиться все более детализированными и проработанными на более поздних фазах клинических исследований.

2.23. Наряду с тем, что ответственность за применение риск-ориентированного подхода лежит на производителе, целесообразно обращаться за консультацией уполномоченных органов при реализации риск-ориентированного подхода в отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов, и в особенности касательно клинических исследований ранних фаз. Применение риск-ориентированного подхода должно соответствовать досье на

клиническое исследование. Описание производственного процесса и контролей процесса в досье на клиническое исследование должно объяснять стратегию качества производителя при применении риск-ориентированного подхода.

2.24. В отношении аспектов, отдельно не охваченных досье на клиническое исследование, на производителя возлагается обязанность документировать причины принятого подхода и обосновать достаточность совокупности принимаемых мер для обеспечения качества препарата. В этом отношении альтернативные подходы к требованиям, объясняемым в настоящей части, приемлемы, только если они способны достигать той же цели.

Зарегистрированные высокотехнологичные лекарственные препараты

2.25. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов применение риск-ориентированного подхода должно согласовываться с регистрационным досье. При представлении описания производственного процесса и контролей процесса в заявлении на регистрацию (или, при необходимости, в рамках подачи изменения) для обоснования усовершенствования или отклонения от стандартных ожиданий можно учитывать частные характеристики препарата или производственного процесса. Таким образом, в регистрационном досье должна быть согласована стратегия устранения конкретных ограничений, которые могут существовать в связи с производственным процессом, включая контроли исходного сырья и материалов, производственных объектов и оборудования, испытаний и критериев приемлемости, валидации процесса, спецификаций на выпуск или данных о стабильности.

2.26. В отношении аспектов, которые детально не отображены в регистрационном досье, на производителя возлагается обязанность документировать причины принятого риск-ориентированного подхода и обосновать достаточность совокупности применяемых мер для обеспечения качества препарата. Альтернативные подходы к требованиям, объясняемым в настоящей части, приемлемы, только если они способны достигать той же цели.

2.3. Примеры применения риск-ориентированного подхода

2.27. Настоящий раздел содержит неполный перечень примеров, поясняющий некоторые возможности и ограничения риск-ориентированного подхода.

2.3.1. Риск-ориентированный подход в отношении исходного сырья

2.28. Применение риск-ориентированного подхода при определении стратегии для обеспечения качества исходного сырья объясняется в разделе 7.2 настоящей части.

2.29. Применение риск-ориентированного подхода требует, чтобы производитель хорошо понимал роль исходного сырья в процессе производства, и в частности свойств исходного сырья, являющегося ключевым для процесса производства и итогового качества препарата.

2.30. Необходимо принимать во внимание уровень риска исходного сырья в связи с его внутренними свойствами (например, факторы роста в сравнении с базовой питательной средой; питательная среда, содержащая цитокины, в сравнении с базальной средой без цитокинов; исходное сырье животного происхождения в сравнении с аутологичной плазмой и

т. д.), или их использование в производственном процессе (повышенный риск, если исходное сырье соприкасается с исходными материалами).

2.31. Необходимо оценить, достаточна ли стратегия контроля (например, квалификация поставщиков, выполнение подходящих функциональных испытаний и т. д.) для устранения рисков или их снижения до приемлемого уровня.

2.3.2. Риск-ориентированный подход в связи со стратегией испытаний

2.32. В некоторых случаях невозможно выполнить выпускающие испытания на действующем веществе или готовом препарате, например, по техническим причинам (например, невозможно выполнить выпускающие испытания на комбинированных компонентах определенных комбинированных препаратов), из-за временных ограничений (то есть препарат необходимо ввести сразу по завершении производства) или если количество доступного препарата ограничено клинической дозой.

2.33. В этих случаях необходимо выработать соответствующую стратегию контроля. Например, рассмотреть следующие варианты:

2.34. испытания ключевых промежуточных продуктов (вместо готового препарата) или внутрипроизводственные контроли (вместо выпускающих испытаний серий), если можно показать соответствие результатов таких испытаний для критичных показателей качества готового препарата;

2.35. испытания в реальном времени материалов или препаратов с коротким сроком годности (сроком хранения);

2.36. повышенная зависимость от валидации процесса. Если нехватка материалов или очень короткий срок годности (срок хранения)

ограничивают возможности для выпускающих контролей, ограничения необходимо покрывать расширенной валидацией процесса (например, дополнительные анализы, такие как испытания на подлинность или испытания на пролиферацию, необходимо выполнять после выпуска серий в качестве обосновывающих данных для валидации процесса). Это также допускается применять для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов. Хотя валидация процесса не требуется для исследуемых лекарственных препаратов (в соответствии с разделом 10.3 настоящей части), она может оказаться необходимой, если рутинные внутрипроизводственные контроли или выпускающие испытания ограничены или невозможны.

2.37. Стратегию выпускающих испытаний необходимо выполнять в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование.

2.38. Следует рассмотреть следующие примеры:

2.39. Применение испытания на стерильность к готовому препарату в соответствии с общей фармакопейной статьей 2.1.6.1. «Стерильность» Фармакопеи Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 (далее – Фармакопея Союза) или с фармакопеей государства-члена не всегда возможно вследствие нехватки доступных материалов или может оказаться невозможным дождаться окончательного результата испытания в связи с коротким сроком годности или медицинской необходимостью, прежде чем препарат будет выпущен. В таких случаях необходимо применять стратегию обеспечения стерильности. Например, рассмотреть возможность использования альтернативных методов для получения предварительных результатов в комбинации с испытанием на стерильность среды или

промежуточного продукта в последующие (соответствующие) временные точки.

2.40. Также необходимо рассмотреть использование валидированных альтернативных «быстрых» микробиологических методов. Например, использование исключительно альтернативных микробиологических методов в соответствии с Фармакопией Союза, а при отсутствии в ней – фармакопией государства-члена допускается, если это обосновано с учетом специфических характеристик высокотехнологичных лекарственных препаратов и связанных с ним рисков и при условии, что была продемонстрирована пригодность метода для конкретного высокотехнологичного лекарственного препарата.

2.41. Если результаты испытания на стерильность препарата недоступны на момент выпуска, необходимо принять соответствующие меры по снижению риска, включая информирование лечащего врача (согласно разделу 11.3.2 настоящей части).

2.42. Поскольку суспензии клеток не являются прозрачными растворами, допустимо заменить испытание на механические включения испытанием на внешний вид (например, цветность) при условии внедрения альтернативных мер, таких как контроль содержания частиц в материалах (например, фильтрация растворов исходного сырья) и из оборудования, используемого во время производства, или верификации способности производственного процесса производить препараты с низким содержанием частиц на модельных образцах (без клеток).

2.43. Отказ от программы текущего изучения стабильности для препаратов с более коротким сроком годности должен быть обоснован.

2.3.3. Дополнительные аспекты, относящиеся к высокотехнологичным лекарственным препаратам, не подвергающимся существенной манипуляции

2.44. Процессы производства высокотехнологичных лекарственных препаратов, не включающие существенную манипуляцию с клетками или тканями, обычно связаны с меньшими рисками, чем производство высокотехнологичных лекарственных препаратов, включающие сложные существенные манипуляции. Нельзя сделать вывод, что процессы, которые не классифицированы как «существенная манипуляция», не имеют риска, в том числе если работа с клетками влечет за собой длительное воздействие на клетки или ткани со стороны производственной среды. Соответственно для установления мер, необходимых для обеспечения качества препарата, необходимо проводить анализ рисков конкретного производственного процесса.

2.45. В целях снижения административной нагрузки при применении требований GMP к высокотехнологичным лекарственным препаратам, процесс производства которых не предусматривает существенной манипуляции, допускается учитывать аналогичные стандарты, применяемые к производителям высокотехнических лекарственных препаратов в соответствии с актами, органов Союза в сфере донорства органов и тканей. Например, помещения и оборудование, которые должным образом валидированы для работы с клетками или тканями, предназначенных для трансплантационных целей, в соответствии со стандартами, которые необходимо рассматривать в качестве сопоставимых с таковыми, установленными в настоящей части (например, валидация помещений и оборудования, используемых для производства клеток или тканей в рамках исключения в рамках одной и той же хирургической процедуры или в исследовательских целях, не считается сопоставимой стандартам, предусмотренным настоящей частью. В связи с этим прежде, чем производить высокотехнологичные лекарственные препараты в таких помещениях, требуется, чтобы

помещения и оборудование подверглись валидации в соответствии с данной частью.), не требуют повторной валидации (для того же типа производственной операции).

2.46. Вместе с тем существуют определенные элементы GMP, направленные на обеспечение качества, безопасности и эффективности высокотехнологичных лекарственных препаратов, которые отдельно не рассматриваются в других нормативно-правовых базах и которые должны соответствовать требованиям настоящей части, даже когда производственный процесс не предусматривает существенной манипуляции. Необходимо соблюдать требования, предъявляемые к установлению характеристик препарата (посредством установления соответствующих спецификаций), валидации процесса (для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов требования к валидации процесса описаны в разделе 10.3 настоящей части), контролям качества (в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование) и сертификации уполномоченным лицом.

2.47. Если клеточный (тканевой) продукт, произведенный и применяемый во время одной и той же хирургической процедуры, относится к высокотехнологичным лекарственным препаратам, то он также подлежит регулированию настоящей частью Правил.

2.3.4. Дополнительные аспекты, относящиеся к исследуемым высокотехнологичным лекарственным препаратам

2.48. Дополнительные усовершенствования при применении GMP могут быть обоснованы в отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов, необходимо

обеспечивать качество, безопасность и прослеживаемость препарата также и в условиях клинического исследования.

2.49. Следующие примеры дополнительных возможных усовершенствований приемлемы в отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов:

2.50. Хотя исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты должны производиться на площадке с требованиями к качеству воздуха в соответствии с требованиями, установленными в разделах 4.3.2 и 9.5 настоящей части, в отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов на очень ранней фазе или на стадии исследования проверки правильности концепции в исключительных случаях допустимо производство препарата в открытой системе с критичной чистой зоной класса А с фоновой чистой зоной класса С при выполнении следующих (в совокупности) условий:

(i) проведена оценка риска, которая показывает, что внедренные меры контроля достаточны для обеспечения производства препарата соответствующего качества. Кроме того, в досье исследуемого лекарственного препарата необходимо описать стратегию контроля;

(ii) препарат предназначен для лечения жизнеугрожающего состояния в отсутствие терапевтических альтернатив;

(iii) соответствующие уполномоченные органы согласовали (согласие как экспертов, проводящих экспертизу документов на клиническое исследование, так и фармацевтических инспекторов, осуществляющих инспекцию площадки).

2.51. На ранних фазах клинических исследований (клинические исследования фаз I и I/II), когда производственная активность очень низкая, калибровку, обслуживание, инспектирование или проверку помещений и оборудования необходимо осуществлять через

соответствующие интервалы, которые основываются на анализе риска. Необходимо убедиться в пригодности для использования всего оборудования перед его использованием.

2.52. Степень формализации и детализации документации следует совершенствовать с учетом стадии разработки. Однако требования к прослеживаемости должны выполняться в полном объеме.

2.53. Во время ранних фаз клинической разработки (клинические исследования фаз I и I/II) спецификации могут основываться на более расширенных критериях приемлемости, принимая во внимание текущие знания о рисках, и так, как одобрено уполномоченным органом, выдавшим разрешение на проведение клинического исследования.

2.54. Дополнительные усовершенствования в части квалификации помещений и оборудования, валидации очистки, валидации процесса и валидации аналитических методик описаны в разделе 10 настоящей части.

3. Персонал

3.1. Общие принципы

3.10. Производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов должен располагать достаточной численностью персонала с соответствующей квалификацией и достаточным практическим опытом, существенным для планируемых операций.

3.11. Весь персонал, участвующий в производстве и испытаниях высокотехнологичного лекарственного препарата, должен иметь четкое понимание своих задач и обязанностей, включая знание препарата, соответствующее поставленным задачам.

3.2. Обучение

3.12. Весь персонал должен пройти обучение принципам GMP, затрагивающим его, и получать начальное и периодическое обучение, соответствующее его задачам.

3.13. Необходимо проводить соответствующее (и периодическое) обучение требованиям, специфичным для производства, испытаний и прослеживаемости препарата.

3.14. Персонал, работающий в чистых зонах, должен пройти специальное обучение по асептическому производству, включая основы микробиологии.

3.15. Перед участием в рутинных производственных асептических операциях персонал должен поучаствовать в успешном испытании моделирования процесса (согласно разделу 9.5.2 настоящей части). Также требуется обучение по переодеванию спецодежды (требования к переодеванию приведены в разделе 3.3 настоящей части). Компетентность персонала, работающего в зонах класса А/В (зонах класса А, расположенных в окружении зоны В), на предмет соблюдения требований к переодеванию необходимо переоценивать не реже одного раза в год.

3.16. Необходимо выполнять микробиологический мониторинг персонала, работающего в зонах класса А/В, после критических операций и при выходе из зоны А/В. Необходимо создать систему дисквалификации персонала на основании результатов программы мониторинга, а также других параметров, которые могут быть значимы. После дисквалификации требуется повторная подготовка или повторная квалификация, прежде чем оператор сможет участвовать в асептических операциях. Повторная подготовка или повторная квалификация должна включать участие в успешном испытании моделирования процесса.

3.17. Кроме того, необходима соответствующая подготовка для предотвращения передачи контагиозных заболеваний от биологического исходных сырья и материалов операторам и наоборот. Персоналу, работающему с генетически модифицированными организмами (ГМО), необходимо пройти дополнительную подготовку для предотвращения рисков перекрестной контаминации и потенциального влияния на производственную среду.

3.18. Персонал, отвечающий за очистку и обслуживание, должен проходить обучение, соответствующее для выполняемых задач, в частности мерам по предотвращению рисков для препарата, производственной среды и рисков для здоровья.

3.19. Обучение можно осуществлять собственными силами. Необходимо регулярно оценивать эффективность обучения. Записи об обучении подлежат хранению.

3.3. Гигиена

3.20. Высокие стандарты личной гигиены и чистоты являются важными. Должны быть внедрены программы гигиены.

3.21. В производственных и складских зонах должны быть запрещены прием пищи, распитие напитков, жевание или курение, а также хранение пищи или личных лекарственных препаратов.

3.22. Необходимо избегать прямого контакта рук оператора с продуктом, контактирующим с производственной средой, а также с любой частью оборудования, соприкасающегося с препаратами.

3.23. Каждый человек, входящий в производственные зоны, должен носить чистую одежду, подходящую для производственной деятельности, которой он занимается, и эту одежду необходимо менять при необходимости. При необходимости следует носить

дополнительную защитную одежду, подходящую для выполняемых операций (например, покрытие головы, лица, кистей и (или) рук).

3.24. Одежда и ее качество должны соответствовать процессу и классу рабочей зоны. Ее следует носить так, чтобы защитить оператора и препарат от риска контаминации.

3.25. Ниже представлено описание одежды, требуемой для чистых зон.

Класс D: Должны быть закрыты волосы и, если применимо, борода и усы. Необходимо носить общий защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Необходимо принимать соответствующие меры во избежание любой контаминации чистой зоны извне.

Класс C: Должны быть закрыты волосы и, если применимо, борода и усы. Необходимо носить одно- или двухкомпонентный брючный костюм с облегающими манжетами и с высоким воротом и соответствующую обувь или бахилы. Они практически не должны выделять какие-либо волокна или частицы.

Класс A/B: Стерильный головной убор должен полностью закрывать волосы и, если применимо, бороду и усы. Он должен быть заправлен в ворот костюма. Необходимо носить стерильную маску и стерильные очки (например, валидация помещений и оборудования, используемых для производства клеток или тканей в рамках исключения в рамках одной и той же хирургической процедуры или в исследовательских целях, не считается сопоставимой стандартам, предусмотренным настоящей частью. В связи с этим прежде, чем производить высокотехнологичные лекарственные препараты в таких помещениях, требуется, чтобы помещения и оборудование подверглись валидации в соответствии с данной частью.) для предотвращения выделения капель и частиц. Необходимо носить соответствующие

стерилизованные неопудренные каучуковые или латексные или полимерные перчатки и стерильную или прошедшую дезинфекцию обувь. Штанины должны быть заправлены в обувь, а рукава одежды – в перчатки. Защитная одежда не должна выделять какие-либо волокна или механические частицы и должна удерживать частицы, выделяемые телом.

3.26. Повседневную одежду нельзя приносить в раздевалки, ведущие в помещения классов В и С. Каждый работник в зоне А/В должен быть обеспечен чистой (стерильную) защитной одеждой (включая маски для лица и очки (например, валидация помещений и оборудования, используемых для производства клеток или тканей в рамках исключения в рамках одной и той же хирургической процедуры или в исследовательских целях, не считается сопоставимой стандартам, предусмотренным настоящей частью. В связи с этим прежде, чем производить высокотехнологичные лекарственные препараты в таких помещениях, требуется, чтобы помещения и оборудование подверглись валидации в соответствии с данной частью)) каждый раз при входе в чистую зону; необходимость выхода и повторного входа в чистую зону для другой производственной стадии или для другой серии должна определяться риском, связанным с выполняемой деятельностью. Во время работы необходимо регулярно дезинфицировать перчатки. При выходе из чистой зоны должна проводиться визуальная проверка целостности технологической одежды.

3.27. Одежду для чистой зоны необходимо очищать и обращаться с ней так, чтобы она не собирала дополнительные контаминанты, которые могут выделиться впоследствии. При работе в зоне сдерживания защитную одежду необходимо снимать перед покиданием изолированной зоны.

3.28. В чистых зонах запрещается носить наручные часы и украшения, использовать косметику.

3.29. Там, где требуется свести к минимуму риск перекрестной контаминации, необходимо ввести ограничения на передвижение всего персонала. В целом персонал (или любое другое лицо) не должен переходить напрямую из зон, в которых ведется работа с живым микроорганизмам, генетически модифицированными организмами, токсинам или животным, в зоны, в которых ведется работа с другими продуктами, инактивированными препаратами или другими организмами. Если такой переход неизбежен, необходимо применять соответствующие контрольные меры (с учетом рисков). Если лицо переходит из одного чистого помещения в другое чистое помещение (из более высокого в более низкий класс чистоты или из более низкого в более высокий класс чистоты) необходимо принимать соответствующие меры по дезинфекции. Необходимо соблюдать требования к одежде, требуемой для соответствующего класса чистоты.

3.30. Деятельность в чистых зонах, особенно во время выполнения асептических операций, необходимо свести к минимуму. Необходимо избегать чрезмерного выделения частиц и организмов вследствие чрезмерно активной деятельности.

3.31. В чистых зонах должно находиться только минимальное количество персонала. Проверки и контроли необходимо выполнять за пределами чистых зон, насколько возможно.

3.32. Необходимо принимать меры для обеспечения того, чтобы состояние здоровья персонала, которое может оказать влияние на качество высокотехнологичных лекарственных препаратов, фиксировалось и в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов не участвовал ни один сотрудник с инфекционным

заболеванием, способным негативно сказаться на качестве препарата, или имеющий открытые поражения на непокрытых поверхностях тела.

3.33. Мониторинг состояния здоровья персонала должен быть пропорционален рискам. Если необходимо с учетом конкретных рисков препарата, следует вакцинировать персонал, занятый в производстве, обслуживании, испытаниях и внутренних контролях, а также содержании животных. Могут применяться другие меры для защиты персонала в соответствии с известными рисками препарата или материалами, используемыми в его производстве.

3.4. Ключевой персонал

3.34. В связи со своей важной ролью в системе качества лицо, отвечающее за производство, лицо, отвечающее за контроль качества, и уполномоченное лицо (УЛ) должны назначаться высшим руководством. В отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов, содержащих или состоящих из генетически модифицированных организмов, высшее руководство также обязано назначить лицо, отвечающее за биобезопасность.

3.35. Обязанности и полномочия ключевого персонала должны быть четко определены и доведены до сведения в пределах организации.

3.36. Как минимум лицо, отвечающее за производство, должно взять ответственность за обеспечение того, чтобы производство осуществлялось в соответствии с применимыми спецификациями или инструкциями, за квалификацию и обслуживание помещений и оборудования, используемых в производственных операциях, и за обеспечение того, чтобы проведены соответствующие валидации. Обязанности лица, отвечающего за контроль качества, указаны в разделе

12.1 настоящей части, а обязанности уполномоченного лица указаны в разделе 11.2 настоящей части.

3.37. В зависимости от размера и организационной структуры компании, следует создать отдельное подразделение, отвечающего за обеспечение качества. В этом случае обязанности лица, ответственного за производство, и лица, ответственного за контроль качества, распределяются с лицом, ответственным за обеспечение качества.

3.38. Лицо, ответственное за производство, лицо, ответственное за контроль качества, и, если применимо, лицо, ответственное за обеспечение качества, разделяют некоторые обязанности в отношении разработки и внедрения фармацевтической системы качества и, в частности, в отношении обучения, обязанностей по документообороту, валидации процесса, валидации условий транспортирования и процесса восстановления (если применимо), контроля производственной среды, контроля переданной на аутсорсинг деятельности и расследований в области качества.

3.39. Несмотря на то что функции ключевого персонала могут быть делегированы лицам с соответствующей квалификацией, не должно быть пробелов или необъясненных совпадений обязанностей ключевого персонала.

3.40. Один и тот же сотрудник может выполнять роль лица, ответственного за контроль качества, и уполномоченного лица. Допускается также, чтобы уполномоченное лицо отвечало за производство. Вместе с тем ответственность за производство и за контроль качества не может лежать на одном и том же лице. В небольших организациях, где команды обладают разносторонней квалификацией и обучены как контролю качества, так и производству, допускается, чтобы одно и то же лицо выполняло обе роли (производство и контроль

качества) в отношении разных серий. В случае любой отдельно взятой серии ответственность за производство и контроль качества серии должна быть возложена на двух разных лиц. Важно, чтобы независимость мероприятий по контролю качества от производственных мероприятий для одной и той же партии была четко установлена с помощью соответствующих письменных процедур.

4. Помещения

4.1. Общие принципы

4.10. Помещения должны быть пригодны для проводимых в них операций. Помещения должны быть спроектированы таким образом, чтобы свести к минимуму возможность поступающей извне контаминации, перекрестной контаминации, риска ошибок и в целом любого нежелательного влияния на качество препаратов.

4.11. Необходимо внедрить следующие общие принципы:

(i) помещения должны находиться в чистом состоянии (с применением дезинфекции по мере необходимости);

(ii) помещения должны обслуживаться надлежащим образом, гарантируя, что работы по ремонту и обслуживанию не представляют никакой опасности для качества продукции;

(iii) освещение, температура, влажность и вентиляция должны соответствовать выполняемым видам деятельности и не должны негативно сказываться на высокотехнологичных лекарственных препаратах или работе оборудования;

(iv) необходимо применять соответствующие меры для мониторинга ключевых параметров производственной среды;

(v) помещения должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы обеспечить максимальную защиту от проникновения насекомых или других животных;

(vi) необходимо принять меры для предотвращения входа посторонних лиц. Зоны производства, хранения и контроля качества не должны использоваться в качестве транзитной зоны для персонала, который в них не работает. Если такой проход неизбежен, необходимо применять соответствующие меры контроля;

(vii) в помещениях, используемых для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов, не должно быть разрешено производство технических ядов, таких как пестициды и гербициды.

4.12. Для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов помещения должны быть квалифицированы (согласно разделу 10.1 настоящей части).

4.2. Мультипродуктовые производственные мощности

4.13. Производство высокотехнологичных лекарственных препаратов на мультипродуктовых производственных мощностях допускается, если для предотвращения перепутывания и перекрестной контаминации принимаются соответствующие меры по снижению рисков, соотносящиеся с рисками.

4.14. Если производственная площадка производит лекарственные препараты, отличные от высокотехнологичных лекарственных препаратов, то на основании оценки риска для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимо наличие выделенной зоны на площадке.

4.15. Необходимо использовать сегрегированные производственные зоны для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов, представляющих риск, который невозможно контролировать надлежащим образом с помощью операционных и (или) технических мер. Там, где отдельные производственные модули отсутствуют, прежде чем выполнять какое-либо последующее производство в той же зоне, необходимо выполнить процедуру очистки и деkontаминации, эффективность которой валидирована (сегрегация во времени).

4.16. Необходимо принимать особые меры предосторожности в случае производственной деятельности, включающей использование инфекционных вирусных векторов (например, онколитических вирусов): такую деятельность следует осуществлять в сегрегированной зоне.

Сопутствующее производство разных серий или препаратов

4.17. Производственная деятельность, затрагивающая разные исходные материалы и (или) готовые препараты, должна быть разделена либо по месту, либо во времени.

4.2.1. Разделение по месту

4.18. Сопутствующее производство двух разных высокотехнологичных лекарственных препаратов или серий в одной и той же зоне не допускается. Вместе с тем для разделения деятельности можно использовать закрытые системы или системы сдерживания следующим образом:

4.19. (а) Использование более одного закрытого изолятора (или других закрытых систем) в одном и том же помещении в одно и то же

время приемлемо при условии, что принимаются соответствующие меры ослабления для недопущения перекрестной контаминации или перепутывания материалов, включая отдельное удаление отработанного воздуха из изоляторов и регулярные проверки целостности (герметичности) изолятора.

4.20. Если используется два изолятора для работы с разными вирусными векторами в одном и том же помещении, требуется 100 % удаление воздуха из помещения и здания (то есть отсутствие рециркуляции). В иных случаях допустима фильтрация воздуха. Кроме того, в случае сопутствующего производства вирусных векторов необходимо предусмотреть закрытое, отдельное и однонаправленное обращение с отходами.

4.21. (b) Использование более одного шкафа биологической безопасности в одном и том же помещении допускается только в том случае, если приняты эффективные технические и организационные меры для разделения видов деятельности (например, строго определены потоки материалов и персонала, отсутствуют пересекающиеся маршруты при использовании оборудования в одном и том же помещении и т. д.). Одновременное использование более одного шкафа биологической безопасности влечет за собой дополнительные риски, и поэтому необходимо продемонстрировать, что меры, принятые для недопущения рисков для качества препарата и перепутывания, эффективны.

4.22. (c) Допускается осуществлять производственную деятельность в чистом помещении, в котором находится инкубатор, используемый для иных серии или продукта, если предусмотрено отдельное удаление отработанного воздуха из инкубатора. Особое внимание следует уделить предотвращению перепутывания.

4.23. (d) Одновременная инкубация или хранение разных серий в одном и том же инкубаторе допускаются, только если они физически разделены (например, разные культуры клеток в закрытых сосудах). При одновременной инкубации или хранении разных серий, в соответствии с описанным выше, производитель должен оценить возможные риски и принять соответствующие меры для предотвращения перепутывания материалов.

4.24. Одновременная инкубация или хранение способных к репликации векторов (или препаратов на их основе) или инфицированного материала (или препаратов на его основе) с другими материалами (или препаратами) не допускается.

4.25. (e) Учитывая их более низкий профиль риска, сопутствующее производство невирусных векторов в отдельных укрытиях с однонаправленным потоком воздуха, находящихся в одной и той же помещении, допускается в случае, если приняты соответствующие меры для недопущения перепутывания.

4.2.2. Разделение во времени

4.26. Весь производственный объект или автономная производственная зона могут быть выделены для производства определенного продукта по принципу кампаний с последующей очисткой с валидированной эффективностью. (согласно разделу 10.2 настоящей части).

4.3. Производственные зоны

4.3.1. Дизайн и конструкция

4.27. Дизайн помещений должен позволять осуществлять производство в зонах, соединенных в логическом порядке, соответствующем последовательности операций и требуемому уровню чистоты. Организация рабочей производственной среды, а также размещение оборудования и материалов должны быть достаточными для минимизации риска перепутывания между разными продуктами или их компонентами, чтобы избежать перекрестную контаминацию и минимизировать риск пропуска или неправильного выполнения любой из производственных или контрольных стадий.

4.28. Планировка помещений должна позволять разделить потоки нестерильных и использованных материалов и оборудования от стерильных. Если это невозможно, работу с нестерильными и использованными материалами или оборудованием необходимо разделить во времени и принимать соответствующие меры очистки.

4.29. Производственные зоны должны эффективно вентилироваться с помощью систем контроля воздуха (включая температуру и, если необходимо, влажность и фильтрацию воздуха), соответствующих как продукции, операциям, выполняемым в них, так и производственной среде.

4.30. Вентиляционные модули должны быть спроектированы, сконструированы и обслуживаться так, чтобы предотвратить риск перекрестной контаминации между разными зонами на производственной площадке и, должны быть специфичными для зоны. В зависимости от конкретных рисков продукции необходимо рассмотреть возможность использования систем с однократным проходом воздуха.

4.31. В чистых зонах все подвергающиеся воздействию производственной среды поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы минимизировать

выделение или накопление частиц либо микроорганизмов и была возможность многократного применения чистящих и дезинфицирующих средств в случае их использования.

4.32. В целях сокращения накопления пыли и для облегчения очистки не должно быть неочищаемых углублений и должен быть минимум выступов, выступающих полок, шкафов для посуды и оборудования. Двери должны быть спроектированы так, чтобы не допускать неочищаемых углублений; по этой причине следует избегать использование раздвижных дверей.

4.33. Подвесные потолки должны быть герметизированы, чтобы предотвратить контаминацию из пространства над ними.

4.34. Трубы и воздуховоды и другие инженерные коммуникации должны быть установлены так, чтобы они не создавали углублений, незагерметизированных пустот и поверхностей, трудно поддающихся очистке.

4.35. Доступ в чистые зоны и зоны сдерживания должен осуществляться через воздушный шлюз со взаимно блокирующимися дверями или с помощью соответствующих процедурных средств контроля для обеспечения того, что обе двери не открываются одновременно. Зона перед выходом из воздушного шлюза должна, в оснащем состоянии и быть того же класса, что и зона, куда он ведет.

4.36. Помещения для переодевания должны быть спроектированы в виде воздушных шлюзов и использоваться для обеспечения физического разделения разных стадий переодевания и для сведения к минимуму микробной контаминации и контаминации частицами защитной одежды. Они должны эффективно обдуваться фильтрованным воздухом. В некоторых случаях допускается использование отдельных раздевалок для входа и выхода из чистых зон. Помещения для мытья рук

должны находиться только на первом этапе в помещениях для переодевания.

4.3.2. Асептическая среда

4.37. Помещения должны быть пригодны для проводимых операций и достаточно контролироваться для обеспечения асептической производственной среды. Меры, принимаемые для обеспечения асептической производственной среды, должны быть достаточными с учетом всех частных рисков препарата и производственного процесса. Особое внимание должно уделяться, когда отсутствует финишная стерилизация продукта.

Чистые зоны

4.38. Критическая чистая зона – это зона, в которой препарат подвергается воздействию условий производственной среды, поэтому ее проектирование должно предусматривать обеспечение асептических условий. Воздух в непосредственной близости к критической чистой зоне также должен достаточно контролироваться (фоновая чистая зона). Чистые зоны должны снабжаться воздухом, который прошел через фильтры, обладающие соответствующей эффективностью. Соответствующий уровень классификации воздуха должен быть определен, учитывая особые риски, принимая во внимание природу препарата и производственного процесса, в частности осуществляется ли производство в открытой или закрытой системе (согласно разделу 9.5.1 настоящей части).

4.39. Классификацию чистых помещений и устройств для очистки воздуха необходимо осуществлять в соответствии с ISO 14644-1. В целях квалификации необходимо проводить измерения аэрозольных частиц,

равных или превышающих 0,5 мкм. Такие измерения необходимо проводить в эксплуатируемом и оснащённом состояниях. Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц для каждого класса составляет:

Класс	Максимально допустимая концентрация взвешенных в воздухе частиц, равных или превышающих 0,5 мкм		
	в оснащённом состоянии (на м ³)	в эксплуатируемом состоянии (на м ³)	классификация ISO (в оснащённом/в эксплуатируемом состоянии)
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	не установлено	8

4.40. В рамках квалификации чистых помещений необходимо измерять микробную нагрузку чистого помещения в эксплуатируемом состоянии. Пределы контаминации микроорганизмами (рекомендуемые значения) для каждого класса составляют:

Класс	Образец воздуха, КОЕ/м ³	Седиментационные чашки (диаметр 90 мм), КОЕ/4 часа *	Контактные пластины (диаметр 55 мм), КОЕ/пластина
A**	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Отдельные седиментационные чашки могут подвергаться воздействию в течение менее 4 часов. Если седиментационные чашки подвергаются воздействию в течение менее 4 часов, используются предельные значения, указанные в таблице. Седиментационные чашки должны подвергаться воздействию в течение всей продолжительности критических операций и меняться не реже, чем каждые 4 часа.

** Для класса А ожидаемый результат должен равняться 0 обнаруженных КОЕ. При любом обнаружении 1 КОЕ или более необходимо провести расследование.

4.41. В чистых зонах необходимо минимизировать нахождение контейнеров и (или) материалов, которые могут генерировать частицы.

4.42. Обязательна соответствующая очистка или санитарная обработка чистых зон, включая удаление остатков чистящих и дезинфицирующих средств. Для снижения микробной контаминации в недоступных местах применяется фумигация. При использовании дезинфицирующих средств необходимо проверять их эффективность. Также допускается использовать больше одной разновидности дезинфицирующих средств во избежание появления резистентных штаммов и для достижения более широкого спектра биодеконтаминирующего действия. Дезинфицирующие моющие и чистящие средства, используемые в чистых зонах классов А и В, должны быть стерильными.

4.3.3. Мониторинг производственной среды

4.43. Программы мониторинга производственной среды являются важным инструментом, с помощью которого проводится оценка эффективности мер контроля контаминации и выявления конкретных угроз для чистоты препаратов. Программа мониторинга производственной среды должна включать следующие параметры: контаминацию нежизнеспособными и жизнеспособными микроорганизмами, перепад давления воздуха и, если требуется, соответствующий контроль процесса, температуру и относительную влажность с построением трендов на основании результатов.

4.44. Места мониторинга необходимо определять, учитывая риски (например, в местах, представляющих наивысший риск контаминации) и результаты, полученные во время квалификации помещений.

4.45. Количество образцов, объем, частота мониторинга, уровни тревоги и действия должны быть соответствующими с учетом рисков и общей стратегии контроля на площадке. Методы отбора проб не должны создавать риск контаминации для производственных операций.

Мониторинг нежизнеспособных частиц

4.46. Необходимо организовать системы мониторинга аэрозольных частиц в воздухе для получения данных для оценки рисков потенциальной контаминации и обеспечения асептической производственной среды в чистом помещении. Мониторинг производственной среды также проводится для изоляторов и шкафов биобезопасности.

4.47. Степень контроля производственной среды на предмет нежизнеспособных частиц и выбор системы мониторинга необходимо совершенствовать в соответствии с рисками, присущими препарату и производственному процессу (например, живые организмы). Частота, объем забираемого образца или продолжительность, уровни тревоги и корректирующие действия необходимо устанавливать в индивидуальном порядке с учетом рисков. Необязательно, чтобы объем пробы был таким же, который использовался для квалификации чистого помещения.

4.48. Должны быть определены соответствующие уровни тревоги и действия. В целях идентификации потенциальных изменений, которые могут оказаться пагубными для процесса, уровни тревоги для классов В – D должны быть ниже значений, установленных в качестве уровней

действия, и должны основываться на видах деятельности, выполняемой в зоне.

4.49. Система мониторинга должна обеспечивать быструю идентификацию события в случае превышения уровней тревоги (например, настройки сигнализации). Если превышены уровни действия, необходимо принимать соответствующие корректирующие действия. Это необходимо оформить документально.

4.50. Рекомендованные пределы действий составляют:

Класс	Рекомендованные максимальные пределы для частиц $\geq 0,5$ мкм/м ³		Рекомендованные максимальные пределы для частиц ≥ 5 мкм/м ³	
	в эксплуатируемом состоянии	в оснащённом состоянии	в эксплуатируемом состоянии	в оснащённом состоянии
A	3 520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	установите предел на основе оценки риска	3 520 000	установите предел на основе оценки риска	29 000

* Ввиду ограничений на чистоту, которые накладываются самим фактом размещения оборудования для мониторинга установлено значение 20, которое сохраняется в эксплуатируемом и оснащённом состояниях. В случае частого устойчивого получения значений ниже указанного предела необходимо провести расследование

4.51. Для зон класса А мониторинг частиц необходимо вести на всем протяжении критического процесса, включая сборку оборудования, за исключением обоснованных случаев (например, контаминанты в процессе, которые могут повредить счетчик частиц или если это будет представлять опасность, например, живые патогенные организмы). В подобных случаях мониторинг необходимо вести во время операций по настройке оборудования (то есть до подвергания препарата опасности).

Мониторинг необходимо также осуществлять во время имитационных операций.

4.52. Для зон класса В необходимо осуществлять мониторинг во время критических операций, хотя мониторинг не обязательно должен охватывать всю продолжительность критической обработки. Зону класса В необходимо подвергать мониторингу с соответствующей частотой и с подходящим размером пробы, позволяющими выявить изменения уровней контаминации.

4.53. Стратегия мониторинга в отношении классов С и D должна определяться с учетом рисков и, в частности, природы выполняемых операций.

4.54. В отсутствие текущих критических операций (то есть в оснащеном состоянии) необходимо отбирать пробы через соответствующие интервалы. При нахождении в оснащеном состоянии нельзя прерывать работу системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC) (далее – HVAC), поскольку это может привести к необходимости повторной квалификации. В случае прерывания необходимо выполнить оценку риска для определения любых действий, которые могут потребоваться, принимая во внимание деятельность, осуществляемую в затронутых зонах (например, дополнительный мониторинг).

4.55. Хотя при квалификации не требуется осуществлять мониторинг концентрации частиц $\geq 5,0$ мкм в зонах классов А и В, он необходим для целей рутинного мониторинга, поскольку является важным диагностическим инструментом для раннего обнаружения неисправностей. В то время как случайные показания частиц размером $\geq 5,0$ мкм могут быть ложным, последовательное или регулярное обнаружение низких количеств является показателем возможной

контаминации и подлежит расследованию. Такие события не исключают, например, признака ранней неисправности системы HVAC, неисправности оборудования для наполнения или также быть диагностическим признаком использования ненадлежащих подходов во время настройки оборудования или рутинной работы.

Мониторинг жизнеспособных частиц

4.56. При необходимости выполняются проверки для обнаружения присутствия специфичных микроорганизмов в чистом помещении (например, дрожжей, плесени и др.). Мониторинг жизнеспособных частиц также проводится для изоляторов и шкафов биобезопасности.

4.57. При проведении асептических операций, мониторинг должен быть частым с использованием таких методов, как седиментационные чашки, волюметрический отбор проб воздуха и отбор проб с поверхностей (например, смывы и (или) контактные пластины). Необходимо предусмотреть методы быстрого микробиологического мониторинга, принимаемые после валидации помещений.

4.58. Требуется постоянный мониторинг во время критических операций, если продукция подвергается воздействию производственной среды. Поверхности и персонал должны находиться под наблюдением после проведения критических операций. В зависимости от рисков также может требоваться дополнительный микробиологический мониторинг вне производственных операций.

4.59. Для микробиологического мониторинга чистых зон применяются следующие рекомендованные максимальные пределы:

Класс	Образец воздуха, КОЕ/м ³	Седиментационные чашки (диаметр 90 мм), КОЕ/4 часа*	Контактные пластины (диаметр 55 мм), КОЕ/пластина	Отпечаток 5 пальцев перчатки, КОЕ/перчатка
A**	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

* Отдельные седиментационные чашки могут подвергаться воздействию в течение менее 4 часов. Если седиментационные чашки подвергаются воздействию в течение менее 4 часов, используются предельные значения, указанные в таблице. Седиментационные чашки должны подвергаться воздействию в течение всех критических операций и меняться не реже, чем каждые 4 часа.

** Для класса А ожидаемый результат должен равняться 0 обнаруженных КОЕ. В случае любого обнаружения 1 КОЕ или больше, необходимо провести расследование.

4.60. Необходимо установить соответствующие уровни тревоги и действия. В целях выявления потенциальных изменений, которые могут быть пагубными для процесса, уровни тревоги для классов В – D должны быть ниже, чем уровни тревоги, установленные в качестве уровня действия, и должны основываться на действиях, осуществляемых в зоне. Если превышены уровни действий, необходимо принимать соответствующие корректирующие действия. Это необходимо оформить документально.

4.61. Если в зоне класса А обнаружены микроорганизмы, их необходимо идентифицировать на видовом уровне и оценить их влияние на качество препарата и пригодность помещений для планируемых операций.

Давление воздуха

4.62. Обязательной частью предотвращения контаминации является надлежащее разделение рабочих зон. Для поддержания качества воздуха важно обеспечить надлежащий поток воздуха из зон с более высокой чистотой в смежные менее чистые зоны. Для помещений с более высокой чистотой воздуха необходимо иметь значительный положительный перепад давлений относительно смежных помещений с более низкой чистотой воздуха. Такие каскады давления должны быть четко заданы и непрерывно мониторироваться с помощью соответствующих методов (например, настроек сигнализации). Смежные помещения других классов должны иметь перепад давлений, равный 10 – 15 Па (рекомендуемые значения).

4.63. Для целей локализации (удерживания) в специфических зонах может потребоваться наличие отрицательного давления (например, если используются способные к репликации векторы или патогенные бактерии). В таких случаях зоны с отрицательным давлением должны быть окружены чистой зоной соответствующего класса с положительным давлением.

4.3.4. Дренажи

4.64. Дренажи должны быть достаточного размера и иметь устройства для предотвращения обратного потока. Дренажные системы должны быть спроектированы так, чтобы сточные воды можно было эффективно нейтрализовать или деконтаминировать для минимизации риска перекрестной контаминации. По возможности следует избегать открытых каналов, но, если требуется, они должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

Необходимо выполнять требования законодательства государств-членов с целью минимизации рисков контаминации окружающей среды в соответствии с рисками, связанными с биологической опасностью отходов производства.

4.65. Чистые зоны класса А и В не должны иметь установленных раковин или дренажей.

4.4. Зоны хранения

4.66. Зоны хранения должны иметь достаточное пространство, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и препаратов: исходного сырья и материалов, упаковочных материалов, промежуточных продуктов, нефасованных и готовых препаратов, препаратов в карантине, выпущенных, отклоненных, возвращенных или отозванных.

4.67. Зоны хранения должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), их необходимо указать и мониторировать.

4.68. Если статус карантина обеспечен хранением в отдельных зонах, такие зоны необходимо четко маркировать, а доступ в них ограничить персоналом, имеющим соответствующие полномочия. Любая система, заменяющая физический карантин, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.

4.69. Необходимо предусмотреть отдельные зоны для хранения отозванных и возвращенных материалов и препаратов, если только контроль за этими материалами и препаратами не обеспечивается электронными средствами. Отклоненные материалы или препараты необходимо хранить в ограниченных зонах (например, запертых).

4.70. Высокореактивные материалы и препараты необходимо хранить в безопасных и защищенных зонах.

4.5. Зоны контроля качества

4.71. Лаборатории контроля качества необходимо проектировать так, чтобы они соответствовали выполняемым в них операциям. Необходимо предусмотреть достаточную площадь для недопущения перепутывания и перекрестной контаминации во время испытаний. Необходимо предусмотреть достаточное подходящее место для хранения образцов и записей.

4.72. Лаборатории контроля качества, как правило, должны быть отделены от производственных зон. Внутрипроизводственные контроли допускается выполнять в пределах производственной зоны при условии того, что они не несут какого-либо риска для препаратов. Более подробные сведения приведены в разделе 12.1 настоящей части.

4.6. Вспомогательные зоны

4.73. Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от зон производства, хранения и контроля качества. Туалеты и душевые не должны напрямую сообщаться с зонами производства, хранения и контроля качества.

4.74. Помещения, в которых содержатся лабораторные животные, должны быть изолированы от зон производства, хранения и контроля качества с отдельными входом и инфраструктурой для обработки воздуха. Необходимо ввести соответствующие ограничения на передвижение персонала и материалов.

5. Оборудование

5.1. Общие принципы

5.10. Оборудование, используемое в производственных и контрольных операциях, должно быть пригодным для своего целевого назначения и не должно представлять какой-либо опасности для препарата. Части производственного оборудования, контактирующие с продуктом, не должны иметь нежелательных реакционноспособных, аддитивных, адсорбционных или абсорбтивных свойств, способных повлиять на качество препарата. Кроме того, части оборудования, контактирующие с клетками или тканями, должны быть стерильными.

5.11. Основное оборудование (например, реакторы, контейнеры для хранения) и стационарные линии для обработки должны быть соответствующим образом идентифицированы для предотвращения перепутывания.

5.12. Необходимо проверять целостность компонентов оборудования соответствующим образом, принимая во внимание специфический риск, связанный с препаратом и предполагаемого производственного процесса (например, обеспечение структурной целостности во время замораживания и размораживания).

5.13. Оборудование должно быть расположено таким образом, чтобы минимизировать риски ошибок или контаминации. Соединения, которые должны быть выполнены в асептических условиях, необходимо выполнять в критической чистой зоне класса А с фоновой чистой зоной класса В, если только не проводится последующая стерилизация паром на месте или соединение выполняется с помощью валидированной стерильной системы (например, оборудование для стерильного запаивания труб, асептическое соединение со стерильной мембраной).

5.14. Весы и измерительное оборудование должны иметь соответствующие диапазон и точность, чтобы обеспечивать правильность операций взвешивания.

5.15. Квалификацию соответствующего оборудования необходимо выполнять в соответствии с положениями, раздела 10.1 настоящей части.

5.16. Неисправное оборудование по возможности, должно быть удалено из производственных зон и контроля качества или по меньшей мере иметь четкую маркировку как неисправное.

5.2. Обслуживание, очистка и ремонт

5.17. Оборудование необходимо надлежащим образом обслуживать:

(i) оборудование необходимо калибровать, осматривать или проверять через заданные интервалы для обеспечения надлежащего функционирования. Проверка компьютеризированных систем должна включать в себя оценку способности системы обеспечивать целостность данных. Необходимо вести соответствующие записи о таких проверках.

(ii) Вентиляционные фильтры должны быть надлежащим образом квалифицированы и обслуживаться, а также подлежать замене через соответствующие интервалы (устанавливаемые в соответствии с критичностью фильтра). Квалификация может выполняться самим производителем или поставщиком, или производителем фильтра. В случае замены фильтр должен подвергаться испытанию на целостность.

5.18. Надлежащие очистка и хранение оборудования необходимы, чтобы не допустить риск контаминации продуктов. По возможности необходимо использовать одноразовые чистящие средства. Процедуры очистки или деконтаминации, используемые в отношении многоразового

оборудования, контактирующего с препаратом, должны быть валидированы, как описано в разделе 10.2 настоящей части.

5.19. Операции по ремонту и обслуживанию оборудования не должны представлять какой-либо опасности для качества продукции. Насколько возможно, операции по обслуживанию и ремонту необходимо выполнять за пределами чистой зоны. Если операции по ремонту или очистки проводятся в чистой зоне, производство нельзя возобновлять, пока не будет подтверждено, что зона была надлежащим образом очищена и что восстановлено требуемое состояние производственной среды.

5.20. Там, где требуется свести к минимуму риск перекрестной контаминации, необходимо ввести ограничения на перемещение оборудования. В целом оборудование не должно перемещаться из зон высокого риска в другие зоны или между зонами высокого риска (например, оборудование, используемое для работы с клетками от инфицированных доноров или работы с онколитическими вирусами). В случае если оборудование было перемещено, необходимо принять соответствующие меры во избежание риска перекрестной контаминации. Необходимо также пересматривать статус квалификации перемещенного оборудования.

6. Документация

6.1. Общие принципы

6.10. Надлежащая документация – это неотъемлемая часть системы качества и ключевой элемент GMP. Основная цель используемой системы документации должна заключаться в установлении, контроле, мониторинге и регистрации всей деятельности, которая способна

напрямую или косвенно повлиять на качество лекарственных средств. Необходимо также сохранять записи, требуемые для обеспечения прослеживаемости.

6.11. Выделяют две основные разновидности документации, относящиеся к системе обеспечения качества: спецификации и (или) инструкции (включая технические требования, стандартные операционные процедуры (СОП) и контракты) и записи и (или) отчеты.

6.12. Документация может существовать в различных формах, в том числе на бумажных, электронных и фотографических носителях или в видеозаписи.

6.13. Независимо от формы хранения данных, должны быть внедрены соответствующие средства контроля для обеспечения целостности данных, включая:

(i) принятие мер по защите данных от случайной утраты или повреждения, например, с помощью таких методов, как дублирование или резервное копирование и перенос данных в другую систему хранения;

(ii) принятие мер по защите данных от несанкционированного вмешательства или манипуляций. Должны быть предусмотрены физические и (или) логические средства контроля для ограничения доступа к компьютеризированной системе авторизованным лицам. Подходящие методы для предотвращения несанкционированного входа в систему могут включать, например, использование ключей, пропусков, личных кодов с паролями, биометрические данные или ограниченный доступ к компьютерному оборудованию и зонам хранения данных. Степень мер контроля в области безопасности зависит от критичности компьютеризированной системы;

(iii) принятие мер по обеспечению точности, полноты, доступности и разборчивости документов на протяжении всего периода хранения.

6.14. Содержание документов не должно допускать двусмысленного толкования.

6.15. Если в разных локациях выполняются разные производственные стадии под ответственностью разных уполномоченных лиц, допускается вести отдельные файлы, ограничивающиеся сведениями, соответствующими для деятельности в соответствующих локациях.

6.2. Спецификации и инструкции

6.16. Спецификации на материалы и готовый препарат, а также производственные инструкции предназначены для обеспечения соответствия требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование, постоянства характеристик препарата (соответствующей стадии разработки) и требуемого уровня качества. Спецификации и инструкции необходимо оформить документально, они должны быть понятными и подробными.

6.17. Документы, содержащие спецификации и инструкции (включая изменения к ним), должны быть утверждены, подписаны лицами, имеющими право подписи, с указанием даты. Должна быть определена дата вступления в силу. Необходимо исключить использование устаревших версий.

6.18. Спецификации и инструкции необходимо периодически пересматривать во время разработки и после утверждения и обновлять по мере необходимости. Каждая новая версия должна учитывать последние данные, текущую используемую технологию, а также требования регистрационного досье или досье на клиническое исследование. Также

необходимо предусмотреть обеспечение прослеживаемости к предыдущему документу.

6.19. Основания для изменений должны записываться, а последствия изменения для качества, безопасности или эффективности препарата и, если применимо, для любого продолжающегося доклинического исследования или любых клинических исследований должны расследоваться и оформляться документально. Изменения требований к производству, одобренных в регистрационном досье, необходимо подавать в уполномоченные органы (процедура внесения изменений в регистрационное досье в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы). Существенные изменения производственного процесса исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата также требуют одобрения уполномоченными органами в соответствии с актами органов Союза в сфере проведения клинических исследований.

6.20. По меньшей мере необходимо документировать следующее:

(i) Спецификации на исходное сырье, включая:

описание исходного сырья, включая указание присвоенного наименования и любую другую информацию, требуемую для предотвращения рисков ошибок (например, использование внутренних кодов). Кроме того, в случае исходного сырья биологического происхождения, необходимо также описать идентификацию видов или видовой принадлежности и анатомического окружения (например, анатомическая структура, микроокружение ткани и (или) органа), из которых происходят материалы;

в отношении критичного исходного сырья (например, сывороток, факторов роста, ферментов (например, трипсина), цитокинов) требования к качеству для обеспечения пригодности для целевого

использования, а также критерии приемлемости (согласно разделу 7.2 настоящей части). Необходимо хранить требования к качеству, согласованные с поставщиками (требования к качеству исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов приводятся в разделе 7.2 настоящей части);

инструкции по отбору проб и испытаниям (согласно разделам 7.2, 12.2 и 12.3 настоящей части);

условия хранения и максимальный период хранения;

условия транспортирования и меры предосторожности.

(ii) Спецификации на исходные материалы, включая:

описание исходных материалов, включая любую соответствующую информацию, требуемую для предотвращения рисков ошибок (например, использование внутренних кодов). В отношении исходных материалов человеческого происхождения необходимо также описать идентификацию поставщика и анатомическое окружение, в котором получены клетки, ткани или вирус (или идентификацию клеточной линии, главного банка клеток или посевной культуры);

требования к качеству для обеспечения пригодности для целевого использования (согласно разделу 7.3 настоящей части). Необходимо хранить контракты и требования к качеству, согласованные с поставщиками;

инструкции по отбору проб и испытаниям (согласно разделам 7.3, 12.2 и 12.3 настоящей части);

условия хранения и максимальный срок хранения;

условия транспортирования и меры предосторожности.

(iii) Должны быть в наличии спецификации на промежуточные и нефасованные продукты, где применимо, включая критерии выпуска и максимальный срок хранения.

(iv) Спецификации на первичные упаковочные материалы, включая критерии выпуска.

(v) Где применимо, спецификации на другие материалы, используемые в процессе производства и которые могут оказать критичное влияние на качество (например, медицинские изделия, используемые в составе комбинированного высокотехнологичного лекарственного препарата, материалы и расходные материалы, имеющие собственную биологическую активность, посредством которой они могут оказывать влияние на клетки, как например, планшеты или гранулы, покрытые моноклональными антителами).

(vi) Определение серии. Продукты, получаемые из разных исходных материалов, следует рассматривать как отдельные серии.

(vii) Производственные инструкции (включая описание основного оборудования, которое используется) и внутрипроизводственные контроли.

(viii) Спецификации на готовые препараты, в частности:

наименование лекарственного препарата или идентификация продукта (код);

описание лекарственной формы;

инструкции по отбору проб и проведению испытаний (согласно разделам 12.2 и 12.3 настоящей части);

качественные и количественные показатели с указанием критериев приемлемости;

условия хранения и транспортирования и меры предосторожности.

Где применимо, особое внимание следует уделить требованиям на стадии криоконсервации (например, скорости изменения температуры во время замораживания или размораживания) для обеспечения качества препарата;

срок годности (срок хранения).

(ix) Где применимо, стратегия контроля в тех случаях, когда результаты испытаний исходных материалов, промежуточных продуктов и (или) готового препарата отсутствуют до выпуска препарата (согласно разделу 11.3.2 настоящей части).

(x) Инструкции по упаковке каждого препарата. Особое внимание следует уделить обеспечению прослеживаемости препарата. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов идентификационный код донации, присвоенный в учреждениях по забору тканей или крови, необходимо указать на наружной упаковке или – при отсутствии наружной упаковки – на первичной упаковке, в соответствии с Требованиями к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 76.

Исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты.

Досье спецификаций и инструкций на препарат
(product specification file)

6.21. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов степень детализации спецификаций и инструкций должна быть усовершенствована с учетом вида препарата и стадии его разработки. Учитывая процесс изменения, усовершенствование процесса производства и контролей качества, что типично для исследуемых препаратов, важно, чтобы полнота документирования была достаточна для того, чтобы позволить идентифицировать частные характеристики каждой серии. Недостаточное установление характеристик может препятствовать

приемлемости результатов клинического исследования в целях последующей регистрации.

6.22. Помимо спецификаций и инструкций, если препараты ослепляются, файл спецификаций на препарат должен содержать соответствующую документацию о системе, используемой для обеспечения ослепления. Такая система должна обеспечивать достижение и поддержание ослепления, позволяя при этом идентифицировать препарат в необходимых случаях. Необходимо проверять эффективность процедур ослепления.

6.23. В составе файла спецификаций на препарат необходимо также хранить копию заказа на производство и копию одобренной этикетки. Поскольку файл спецификаций на препарат обычно подвергается изменениям, в заказе на производство особое внимание необходимо уделять идентификации версии, которой должен придерживаться производитель.

6.24. Информация, содержащаяся в файле спецификаций на препарат, должна формировать основу для оценки пригодности сертификации и выпуска конкретной серии уполномоченным лицом и должны быть доступны ему.

6.3. Записи и отчеты

6.25. Записи служат доказательством того, что соответствующие спецификации и инструкции соблюдались. Записи необходимо вести или завершать в момент совершения действия. Любое изменение записи подлежит утверждению, подписанию и датированию авторизованными лицами.

6.26. Степень документирования будет варьировать в зависимости от препарата и стадии его разработки. Записи должны позволять

проследить всю историю серии. Дополнительно записи или отчеты должны служить основой для оценки пригодности для сертификации и выпуска конкретной серии. Как минимум должно быть задокументировано следующее:

(i) записи о приемке каждой поставки исходного сырья, исходного материала, нефасованного продукта, промежуточного продукта, а также материалов первичной упаковки. Записи о приемке должны включать:

наименование материала в товарной накладной и на контейнерах, а также любое внутрипроизводственное наименование и (или) внутренний код;

наименование поставщика и наименование производителя;

номер серии производителя или кодовый номер;

общее количество полученных материалов;

дату приемки;

уникальный номер серии, присвоенный после приемки, и любой значимый комментарий.

(ii) Запись по производству серии необходимо хранить для каждой произведенной серии. Такая запись должна содержать следующие сведения:

наименование препарата и номер серии продукции;

даты и время начала и завершения критических стадий процесса производства, а также основных промежуточных стадий;

количество и номер серии каждого исходного материала;

количество и номер серии критичного исходного сырья;

где применимо, количество и номер серии других материалов, используемых в производственном процессе и которые могут оказывать критическое влияние на качество (например, медицинские изделия, используемые в составе комбинированного высокотехнологичного

лекарственного препарата материалы и расходные материалы, имеющие собственную биологическую активность, посредством которой они могут оказывать влияние на клетки (например, планшеты или гранулы, покрытые моноклональными антителами));

подтверждение того, что очистка линии выполнена до начала производственных операций;

идентификационные данные оператора (операторов) (например, инициалы или другая система идентификации) каждой существенной стадии производства, а также лица, проверившего каждую из этих операций, при необходимости;

записи по внутрипроизводственному контролю;

идентификация чистого помещения и основного используемого оборудования;

выход препарата, получаемый на соответствующих стадиях производства, и сведения об особых проблемах, включая подробности, с подписанным разрешением на любое отклонение от производственных инструкций.

(iii) Результаты выпускающего контроля.

(iv) Записи по мониторингу производственной среды.

(v) Программа продолжающейся стабильности в соответствии с разделом 12.4 настоящей части (в отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов).

(vi) Необходимо записывать результаты самоинспекций. Отчеты должны содержать все наблюдения, сделанные во время инспекций, и, если применимо, предложения по корректирующим мероприятиям. Отчет о принятых корректирующих мероприятиях необходимо оформить документально.

6.27. Любые отклонения необходимо регистрировать, расследовать и принимать соответствующие корректирующие мероприятия.

6.4. Другая документация

6.28. Необходима соответствующая документация политик и процедур, реализуемых производителем в целях защиты качества препарата, включая:

- (i) квалификацию помещений и оборудования;
- (ii) валидацию процесса производства (валидация процесса производства исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов проводится в соответствии с разделом 10.3 настоящей части);
- (iii) валидацию соответствующих аналитических методов;
- (iv) техническое обслуживание и калибровку оборудования;
- (v) процедуры очистки;
- (vi) мониторинг производственной среды;
- (vii) расследования отклонений и несоответствий;
- (viii) процедуры по работе с претензиями к качеству и отзывом препаратов.

6.29. Необходимо хранить регистрационные журналы оборудования, используемого для критических стадий производства и испытаний.

6.30. Документацию о вышеуказанных политиках и процедурах необходимо усовершенствовать в соответствии со стадией разработки. Если документация для клинических исследований фаз I и I-II содержит не полную информацию, необходимо дополнить документацию на более поздних фазах разработки.

6.31. Мастер-файл производственной площадки необходимо составлять для каждой площадки, задействованной в производстве

зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов. Мастер-файл площадки должен содержать высокоуровневое описание помещений, выполняемых на площадке действий и внедренной системы качества (производители высокотехнологичных лекарственных препаратов могут следовать принципам, установленным в главе I части III настоящих Правил).

6.5. Архивирование документов

6.32. Документацию на серию (то есть документы в виде записей по производству серии, результаты выпускающих испытаний, а также, если применимо, любые данные об отклонениях, связанных с препаратом) необходимо хранить в течение одного года по истечении срока годности (срока хранения) серии, к которой она относится, или по меньшей мере пять лет после сертификации серии уполномоченным лицом, в зависимости от того, что дольше, если не возникает конфликта с разделом 6.6 настоящей части. В отношении исследуемых лекарственных препаратов документацию о серии необходимо хранить в течение по меньшей мере пяти лет после завершения или официального прекращения проведения последнего клинического исследования, в котором использовалась серия.

6.33. Допускается некоторые данные, касающиеся документации о серии, хранить в отдельном файле при условии, что они доступны и однозначно связаны с соответствующей серией.

6.34. Критическую документацию, включая исходные данные (например, касающиеся валидации или стабильности), подтверждающую информацию регистрационного досье, необходимо хранить на протяжении срока действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата. Вместе с тем допускается удалять

определенную документацию (например, исходные данные, обосновывающие валидационные отчеты или отчеты о стабильности), если данные были заменены полным комплектом новых данных. Обоснование этого необходимо оформить документально. При этом необходимо учитывать требования по архивированию документации о серии.

6.6. Данные о прослеживаемости

6.35. Должна быть создана система, обеспечивающая двустороннее прослеживание клеток и тканей, содержащихся в высокотехнологичном лекарственном препарате, с момента донации до производства и доставки готового препарата реципиенту. Такую систему, в которую можно вносить информацию вручную или электронно, необходимо внедрить с начала производства серий для клинического применения.

6.36. В сведения о прослеживаемости необходимо включить информацию об исходных материалах и все вещества, контактирующие с клетками или тканями. Настоящий раздел описывает разновидность и количество данных, которые обязаны собирать и хранить производители высокотехнологичных лекарственных препаратов.

6.37. Производитель должен обеспечить сохранение следующих данных как минимум 30 лет после истечения срока годности (срока хранения) препарата, если только разрешением на продажу не предусмотрен более длительный период.

(i) Идентификационный код донации, полученный от учреждения по заготовке крови или тканей. В случае использования клеток и тканей, на которые не распространяются требования законодательства государств-членов в сфере донорства органов и тканей, а также крови и ее компонентов, например, клеточных линий или банков клеток,

импортируемых из третьих стран, необходимо хранить сведения, позволяющие идентифицировать донора.

(ii) Внутренний код (или другая система идентификации), присвоенный производителем для однозначной идентификации тканей или клеток, используемых в качестве исходных материалов на протяжении всего производственного процесса, должен прослеживаться вплоть до момента выпуска серии. Производитель обязан обеспечить связь между внутренним кодом и идентификационным кодом донации. При использовании исходных материалов, на которые не распространяются требования законодательства государств-членов о донорстве органов и тканей, а также крови и ее компонентов, необходимо всегда обеспечивать связь между внутренним кодом и идентификационными данными донора.

(iii) Идентификационные данные (включая номер серии) критичного исходного сырья и других веществ, соприкасающихся с клетками или тканями, используемыми в качестве исходных материалов, способных оказать существенное влияние на безопасность готового высокотехнологичного лекарственного препарата (например, реагентов биологического происхождения, каркасов, матриц). В отношении биологических материалов необходимо также указать идентификационные данные поставщика, а также вида животных и анатомического окружения, из которых берут начало материалы.

(iv) Если применимо, идентификационные данные (включая номер серии) всех других действующих веществ, содержащихся в высокотехнологичных лекарственных препаратах.

6.38. Если в качестве исходных материалов высокотехнологичных лекарственных препаратов используются ксеногенные клетки, сведения,

позволяющие идентифицировать животное-донор, также необходимо хранить в течение 30 лет с даты истечения срока годности препарата.

6.39. Данные о прослеживаемости необходимо хранить в качестве подвергающихся аудиту документов. Данные о прослеживаемости допускается хранить отдельно от записи по производству серии при условии, что они доступны и однозначно связаны с соответствующим лекарственным продуктом. Система хранения должна обеспечивать возможность быстрого обращения к данным о прослеживаемости в случае возникновения нежелательной реакции у пациента.

6.40. С помощью письменного соглашения ответственность за архивирование данных о прослеживаемости может быть передана держателю регистрационного удостоверения или спонсору.

7. Исходное сырье и исходные материалы

7.1. Общие принципы

7.10. Качество исходного сырья материалов является ключевым фактором, рассматриваемым при производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов. Особое внимание необходимо уделять недопущению контаминации и максимально возможной минимизации вариабельности исходного сырья и материалов. Спецификации, относящиеся к препарату (например, частные фармакопейные статьи, спецификации в регистрационном досье или досье на клиническое исследование), определяют, могут ли и до какой стадии вещества и материалы могут иметь определенный уровень бионагрузки или они должны быть стерильными. Перед введением в производственный процесс необходимо проверить соответствие применимым требованиям.

7.11. Для минимизации бионагрузки, связанной с заготовкой живых тканей и клеток, может потребоваться использование противомикробных средств. Использование противомикробных средств не заменяет требование об асептическом производстве. Если используются противомикробные средства, их необходимо удалить как можно скорее, если только их присутствие в готовом препарате специально не предусмотрено регистрационным досье или досье на клиническое исследование (например, антибиотики, являющиеся частью матрицы готового препарата). Необходимо обеспечить, чтобы антибиотики или противомикробные средства не искажали испытания на стерильность и не присутствовали в готовом препарате (если только они специально не предусмотрены регистрационным досье или досье на клиническое исследование) (общая фармакопейная статья 2.1.6.1. «Стерильность» Фармакопеи Союза по испытаниям на стерильность описывает использование нейтрализующих веществ в случае препаратов, содержащих антибиотики.).

7.2. Исходное сырье

7.12. Исходное сырье должны иметь соответствующее качество с учетом его целевого назначения. В частности, необходимо продемонстрировать пригодность ростовых свойств питательных сред для их целевого назначения.

7.13. Насколько возможно, исходное сырье, используемое в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов, должно соответствовать общей фармакопейной статье 2.3.19.5. «Исходное сырье биологического происхождения, используемое в производстве лекарственных средств клеточной и генной терапии» Фармакопеи Союза. Хотя исходное сырье должно быть фармацевтического качества,

допустимо, что в некоторых случаях доступны только материалы исследовательского класса. Необходимо оценить риски использования материалов исследовательского класса (включая риски для непрерывности поставок при производстве бóльшего количества препарата). Дополнительно необходимо обеспечить пригодность подобного исходного сырья для целевого назначения, в том числе, при помощи испытаний (например, функционального испытания, испытания на безопасность).

7.14. Спецификации на исходное сырье необходимо устанавливать в соответствии с разделом 6.2 настоящей части. В отношении критичного исходного сырья спецификации должны включать требования к качеству для обеспечения пригодности для целевого назначения, а также критерии приемлемости. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов указанные требования к качеству должны быть согласованы с поставщиком (поставщиками) («согласованные спецификации»). В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов технические спецификации на критичное исходное сырье должны быть согласованы с поставщиками во всех возможных случаях. Оценку того, является ли некоторое исходное сырье критичным, должен выполнять производитель (или спонсор либо держатель регистрационного удостоверения) с учетом специфических рисков. Принимаемые решения необходимо оформить документально. Согласованные спецификации должны учитывать аспекты производства, испытаний и контроля, а также другие аспекты обращения и реализации. Установленные спецификации должны соответствовать требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование.

7.15. Производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов обязан проверять соответствие материалов поставщика

согласованным спецификациям. Уровень контроля и дальнейшие испытания производителем высокотехнологичных лекарственных препаратов должны быть соразмерны рискам, которые несут отдельные материалы. Допускается использование сертификата анализа поставщика, если все риски должным образом поняты и принимаются меры для их элиминации или ослабления до приемлемого уровня (например, квалификация поставщиков). В отношении исходного сырья, разрешенного в качестве лекарственных препаратов в Союзе (например, цитокины, сывороточный альбумин человека, рекомбинантные белки), сертификат анализа поставщика не требуется. Во всех возможных случаях необходимо использовать зарегистрированные лекарственные препараты.

7.16. Необходимо оценить риск контаминации исходного сырья биологического происхождения во время их продвижения по цепи поставок уделяя особое внимание вирусной и микробной безопасности и трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ТГЭ). Необходимо соблюдать требования общей фармакопейной статьи 2.3.19.2. Продукты с риском передачи губчатой энцефалопатии животных, Фармакопеи Союза. Если существует потенциальный риск контаминации микоплазмой, связанный с исходным сырьем, производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов обязан отфильтровать материал перед его использованием (фильтр 0,1 мкм), если только поставщик исходного сырья не удостоверил, что исходное сырье испытано и не содержит микоплазму.

7.17. Необходимо также учитывать риск загрязнения другими материалами, вступающими в непосредственный контакт с производственным оборудованием или препаратом (например, среды,

используемые для испытаний по моделированию процесса, и лубриканты, которые могут контактировать с препаратом).

7.18. Исходное сырье в зоне хранения должно быть соответствующим образом маркировано. Этикетки критичного исходного сырья должны содержать по меньшей мере следующие сведения:

(i) внутрипроизводственное наименование и внутренний справочный код (если применимо);

(ii) номер серии, присвоенный при приемке;

(iii) условия хранения;

(iv) статус содержимого (например, в карантине, на испытаниях, выпущен, отклонен);

(v) дату истечения срока годности (срока хранения) или дату, после которой требуется проведение повторных испытаний.

7.19. Если используются полностью компьютеризированные системы, все вышеуказанные сведения необязательно должны быть в читаемой форме на этикетке. Разрешается использовать автоматизированные системы (например, использование штрих-кодов).

7.20. Необходимо использовать исключительно исходное сырье, выпущенное лицом, ответственным за контроль качества.

7.21. Производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов обязан внедрить соответствующие меры для обеспечения прослеживаемости критичного исходного сырья для облегчения отзыва препаратов при необходимости.

7.3. Исходные материалы

7.22. Донация, заготовка и испытания тканей и клеток человека, используемых в качестве исходных материалов, должны соответствовать

законодательству государства-члена сфере донорства органов и тканей или третьих стран, в которых выполняются эти действия. В отношении клеток, получаемых из крови, соблюдение требований законодательства государства-члена в сфере донорства крови и ее компонентов или третьей страны. Необходимо проверить разрешение или лицензию поставщика исходных материалов, на осуществление указанной деятельности.

7.23. Если клетки или ткани используются вне сферы применения законодательства в сфере донорства клеток, тканей или крови (например, клеточные линии или банки клеток, созданные за пределами Союза, или клетки, заготовленные до вступления законодательства в силу), производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов (или спонсор либо держатель регистрационного удостоверения) обязан принять соответствующие меры, чтобы обеспечить их качество, безопасность и прослеживаемость в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование.

7.24. Производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов (или спонсор либо держатель регистрационного удостоверения) обязан установить требования к качеству исходных материалов (спецификации), которые необходимо согласовать с поставщиком (поставщиками). Такие согласованные спецификации должны охватывать аспекты производства, испытаний и контроля, хранения, а также другие аспекты обращения и реализации согласно обстоятельствам. В зависимости от характеристик препарата могут потребоваться дополнительные испытания, не предусмотренные законодательством в сфере донорства клеток, тканей или крови. Согласованные спецификации должны соответствовать требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование.

7.25. Производитель обязан проверять соответствие материалов поставщика согласованным спецификациям. Уровень контроля и дальнейшие испытания производителем высокотехнологичных лекарственных препаратов должны быть соразмерны рискам, которые несут отдельные материалы.

7.26. Учреждения по забору крови и тканей, имеющие разрешение уполномоченного органа государства-члена и контролируемые в соответствии с законодательством государства-члена в сфере донорства органов и тканей, а также крови и ее компонентов, не требуют проведения дополнительных аудитов производителем высокотехнологичных лекарственных препаратов соответствия требованиям законодательства государства-члена в указанной сфере или третьей страны, на территории которых расположено учреждение по забору крови и тканей. Несмотря на это необходимо, чтобы соглашение между производителем высокотехнологичного лекарственного препарата и учреждением по забору крови или тканей предусматривало возможность проведения производителем высокотехнологического препарата аудита учреждения по забору крови или тканей. В случае, если согласованные спецификации предусматривают требования, которые предполагают, что учреждение по забору тканей или крови обязано осуществлять дополнительную деятельность, помимо разрешенной или контролируемой уполномоченным органом в соответствии с законодательством о донорстве клеток, тканей или крови (например, дополнительные испытания), необходимо осуществлять полноценный надзор в отношении дополнительных требований.

7.27. Помимо спецификаций на исходные материалы соглашение между производителем высокотехнологичных лекарственных препаратов (или спонсором либо держателем регистрационного

удостоверения) и поставщиком (включая учреждения по забору крови и тканей) должны содержать четкие положения о передаче сведений об исходных материалах, в том числе результатов испытаний, выполненных поставщиком, данных о прослеживаемости и сведений о здоровье донора, которые могут поступить после поставки исходного материала и способны оказать влияние на качество или безопасность высокотехнологичных лекарственных препаратов, производимых из них.

7.28. Необходимо оценить риск контаминации исходных материалов при их продвижении по цепи поставок уделяя особое внимание вирусной и микробной безопасности и трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ТГЭ). Необходимо соблюдать требования общей фармакопейной статьи 2.3.19.3. Минимизация риска контаминации лекарственных средств инфекционными агентами прионных заболеваний Фармакопеи Союза или соответствующей фармакопейной статьи фармакопеи государства-члена.

7.29. Необходимо использовать исключительно исходные материалы, выпущенные лицом, ответственным за контроль качества.

7.30. Если результаты испытания (испытаний), требуемого для выпуска исходных материалов, занимают длительное время (например, испытание на стерильность), допускается начать обработку исходных материалов до получения результатов испытания. Для использования этих исходных материалов должно быть учтено их влияние на серии продукции в случае выявления несоответствия и оценены риски согласно принципам управления рисками для качества. В подобных случаях готовый препарат допускается выпускать, только в том случае, если результаты таких испытаний удовлетворительны, если только не приняты соответствующие меры по ослаблению риска (см. также раздел 11.3.2 настоящей части).

7.31. Исходные материалы в зоне хранения должны быть должным образом маркированы. На этикетках необходимо указать следующие сведения:

(i) внутрипроизводственное наименование и внутренний справочный код (если применимо);

(ii) номер серии, присвоенный при приемке;

(iii) условия хранения;

(iv) статус содержимого (например, в карантине, на испытаниях, выпущен, отклонен);

(v) дату истечения срока годности (срок хранения) или дату, после которой требуется проведение повторных испытаний.

7.32. Если используются полностью компьютеризированные системы, указанные в подпунктах «i» – «v» сведения необязательно должны быть в читаемой форме на этикетке. Разрешается использовать автоматизированные системы (например, использование штрих-кодов).

Обработка исходных материалов

7.33. Качество высокотехнологичных лекарственных препаратов зависит от качества исходных материалов. Клетки и ткани человеческого происхождения должны соответствовать требованиям законодательства государств-членов в сфере донорства органов и тканей, а также крови и ее компонентов. Дальнейшие их обработка и производство должны происходить в условиях GMP.

7.34. Вместе с тем, если необходимы такие стадии, как промывка или консервация, чтобы сделать клетки или ткани доступными, они также должны выполняться в учреждении забору крови или тканей в соответствии с законодательством государств-членов в сфере донорства органов и тканей, а также крови и ее компонентов.

7.35. В исключительных случаях допускается, чтобы производство высокотехнологичных лекарственных препаратов начиналось с доступных клеток или тканей, когда некоторые первоначальные стадии обработки и производства выполнены в условиях, не соответствующих требованиям GMP, при условии, что возможно заменить такой материал материалом, производство которого соответствует GMP. Использование клеток, которые были разделены или изолированы и законсервированы в условиях, не соответствующих требованиям GMP для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов, должно оставаться исключительным и допускается, только если был проведен анализ риска для идентификации требований к испытаниям, необходимым для обеспечения качества исходного материала. Ответственность за качество, а также его влияние на профиль безопасности и эффективности препарата несет производитель высокотехнологичного лекарственного препарата (и (или) спонсоре или держателе регистрационного удостоверения), даже если действия осуществлялись подрядчиком. Разрешение на выпуск подобных клеток и тканей для использования в производственном процессе должно быть выдано лицом, ответственным за контроль качества, после проверки их качества и безопасности. Уполномоченный орган государства-члена должен согласовать стратегию контроля в рамках экспертизы заявления о регистрации или заявления на досье на клиническое исследование.

7.36. В отношении векторов и голых плазмид, используемых в качестве исходных материалов для производства генотерапевтических лекарственных препаратов, принципы GMP применяются, начиная с системы банков, используемой для производства вектора, или плазмиды, используемой для переноса генов.

Дополнительные требования для ксеногенных клеток и тканей

7.37. Использование ксеногенных клеток и тканей в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов несет дополнительные риски передачи известных и неизвестных патогенов человеку, включая потенциальный риск возникновения новых инфекционных заболеваний. Отбор животных-доноров должен строго контролироваться. Животные-доноры (животные-источники) должны быть здоровыми и свободными от специфичных патогенов (SPF) и быть выращены в SPF-условиях, включая мониторинг здоровья. Животное-донор (животное-источник) должно быть выведено в неволе (закрытом объекте), специально предназначенном для этой цели. В производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов не допускается использовать ксеногенные клетки и ткани от диких животных или из скотобоен. Также не допускается использовать клетки и ткани животных-основателей.

7.38. Необходимо внедрить соответствующие меры для идентификации и предотвращения инцидентов, негативно сказывающихся на здоровье животных-доноров (животных-источников) или способных негативно повлиять на барьерный объект либо SPF-статус животных-доноров (животных-источников). Помимо соответствия указаниям по трансмиссивным губчатым энцефалопатиям, необходимо мониторировать и записывать другие посторонние агенты, вызывающие опасение (зоонозные заболевания, заболевания животных-источников). При разработке программы мониторинга необходимо получать консультацию специалиста.

7.39. Случаи возникновения заболеваний в стаде необходимо расследовать с позиций пригодности контактных животных для продолжения использования (в производстве, в качестве источников

исходных сырья и материалов, в испытаниях по контролю качества и на безопасность). Принятые решения необходимо документировать. Необходимо иметь процедуру ретроспективного анализа, которая информирует процесс принятия решений о сохранении пригодности биологически активного вещества или лекарственного препарата, в котором использованы или в который включены клетки и ткани, полученные от животных. Такой процесс принятия решений может предусматривать повторные испытания архивных проб от предыдущих взятий от того же животного-донора (там, где применимо) для установления последней отрицательной донации.

7.40. Период отмены терапевтических средств, использованных для лечения животных-доноров (животных-источников), должен быть документирован и использоваться для определения выведения таких особей из программы на определенные периоды.

8. Система посевных серий и банков клеток

8.10. Допускается использовать систему главных и рабочих посевных культур или банков клеток в отношении аллогенных препаратов, которые не требуют совместимости между донором и пациентом. Вместе с тем создание посевных культур или банков клеток необязательно.

8.11. Если используются посевные культуры и банки клеток, включая главные и рабочие генерации, их необходимо создавать в соответствующих условиях, включая соответствие требованиям GMP, которые предусмотрены настоящей частью. Это должно включать должным образом контролируемую производственную среду для защиты посевной культуры и банка клеток, а также персонала, работающего с ними. Во время создания посевной культуры или банка клеток не

допускается одновременная работа в той же зоне ни с каким другим живым или инфекционным материалом (например, вирусом, клеточными линиями или клеточными штаммами).

8.12. Число генераций (удвоений, пассажей) должно согласовываться со спецификациями в регистрационном досье или досье на клиническое исследование.

8.13. В отношении стадий, предшествующих генерации главных посевной культуры или банка клеток, необходимо располагать документацией, подтверждающей прослеживаемость, включая вопросы, связанные с компонентами, использованными во время разработки с потенциальным влиянием на безопасность препарата (например, реагенты биологического происхождения), от первоначального источника и генетической разработки, если применимо.

8.14. Вместе с тем необходимо признать, что могут отсутствовать исчерпывающие сведения о посевных сериях и банках клеток, созданных до 6 мая 2017 г. Использование исходных материалов, поступающих из таких посевных серий или банков клеток, может быть принято только в исключительных случаях и при условии, что выполнено обширное установление характеристик для компенсации недостающей информации. Уполномоченные органы государств-членов должны согласовать соответствующие подходы к компенсации недостающей информации при проведении экспертизы регистрационного досье или рассмотрении заявления на проведение клинического исследования.

8.15. Испытание на безопасность и установление характеристик банков клеток являются важными для обеспечения однородности показателей от серии к серии и для предотвращения контаминации посторонними агентами. Посевные серии и банки клеток необходимо хранить и использовать таким образом, чтобы свести к минимуму риски

контаминации (например, хранить в паровой фазе жидкого азота в герметично закрытых контейнерах) или изменение. Меры контроля для хранения разных посевов или клеток в одних и тех же зоне или оборудовании должны предотвращать перепутывание и учитывать инфекционную природу материалов для предотвращения перекрестной контаминации.

8.16. Контейнеры для хранения должны быть герметично закрыты, четко промаркированы и храниться при соответствующей температуре. Необходимо вести журнал инвентарных запасов. Необходимо непрерывно контролировать температуру хранения и сохранять записи. В зависимости от критичности необходимо предусмотреть системы тревоги. При использовании необходимо также контролировать уровень жидкого азота. Необходимо регистрировать отклонение от установленных пределов, а также предпринимаемые корректирующие и предупреждающие действия.

8.17. После создания банков клеток и главной и вирусной посевных серий необходимо соблюдать процедуры карантина и выпуска. Доказательство стабильности и восстановления посевов и банков необходимо документировать, а записи вести так, чтобы можно было оценивать тенденции. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов допускается применять последовательный подход, при котором начало исследований стабильности предшествует началу клинических исследований. Таким образом, необходимо располагать предварительными данными о стабильности (например, с более ранних фаз разработки или из подходящих клеточных моделей), прежде чем препарат будет использован в клиническом исследовании. Данные о стабильности подлежат дополнению данными в реальном времени по мере проведения клинического исследования.

8.18. Контейнеры, извлекаемые из криохранилища, допускается возвращать на хранение только в том случае, если документально подтверждено, что поддерживались соответствующие условия.

8.19. Доступ к банкам клеток должен быть только у лиц, имеющих соответствующие полномочия.

Запас клеток

8.20. Препараты на основе клеток часто создаются из запаса клеток, получаемого после ограниченного числа пассажей. В отличие от двухуровневой системы, состоящей из главного и рабочего банков клеток, количество производственных циклов из запаса клеток ограничивается количеством аликвот, полученных после наращивания, и не охватывают весь жизненный цикл продукта. Изменения запаса клеток (включая внесение клеток от новых доноров) необходимо указать в регистрационном досье или досье на клиническое исследование, а также соблюдать условия, содержащиеся в нем.

8.21. Допускается разделять запасы и хранить разделенные запасы в разных местах, чтобы свести к минимуму риск полной потери. Контроль в таких местах должен обеспечивать выполнение требований, указанных в разделе 8 настоящей части.

8.22. При использовании запасов клеток работу с ними, их хранение и выпуск необходимо выполнять в соответствии с принципами, изложенными в пунктах выше.

Запасы или банки клеток и вирусных посевных материалов,
созданные вне условий GMP до вступления в силу
Правил регистрации и экспертизы (6 мая 2017 г.)

8.23. Создание новых запасов или банков клеток и запасов вирусных посевных материалов необходимо выполнять в соответствии с требованиями GMP. В исключительных и обоснованных случаях возможно принять использование запасов клеток или банков клеток и вирусных посевных материалов, которые были созданы до вступления в силу Правил регистрации и экспертизы (6 мая 2017 г.) без полного соответствия требованиям GMP. В таких случаях необходимо провести анализ рисков для установления требований к испытаниям, необходимым для обеспечения качества исходного материала. Во всех случаях общую ответственность за качество, а также его влияние на профиль безопасности и эффективности препарата несет производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов и (или) спонсор либо держатель регистрационного удостоверения.

8.24. Использование исходных материалов из запасов клеток или банков клеток и вирусных посевных материалов, созданных до вступления в силу Правил регистрации и экспертизы (6 мая 2017 г.) вне условий GMP, должно быть одобрено уполномоченным органом государств-члена в рамках экспертизы заявления о регистрации или заявления на проведение клинического исследования.

9. Производство

9.1. Общие принципы

9.10. Производственные операции, включая наполнение, упаковку и, если применимо, криоконсервирование, должны осуществляться в соответствии с четко определенными процедурами, разработанным для обеспечения качества продукта, постоянства производства (соответствующей стадии разработки) и согласно требованиям,

установленных в соответствующем разрешении (лицензии) на производство лекарственных средств и регистрационном досье или досье на клиническое исследование.

9.11. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов знание и понимание продукта могут быть ограничены, особенно на ранних фазах клинических исследований (I и I/II фазы). Производственный процесс (включая контроли качества) нуждается в усовершенствовании по мере увеличения знаний о процессе в случае необходимости. На ранних стадиях разработки критически важно тщательно контролировать и оформлять документально производственный процесс. Производственный процесс и контроли качества должны становиться более проработанными по ходу разработки.

9.12. Производственные процессы и стратегии их контроля необходимо регулярно пересматривать, и они должны совершенствоваться. Во время ранних фаз клинических исследований, также важно учитывать стадии, необходимые для снижения изменчивости процесса и повышения воспроизводимости на разных стадиях жизненного цикла.

9.13. При утверждении любой новой производственной рецептуры или нового производственного процесса необходимо принимать меры для подтверждения их пригодности. Перед внедрением необходимо оценивать влияние изменений в производстве на качество готового препарата и постоянство производства (подобающее соответствующей стадии разработки). Любое изменение производственной формулы или метода производства необходимо осуществлять в соответствии с разделом 6.2.

9.14. Необходимо максимально избегать любого отклонения от инструкций или процедур насколько это возможно. Если отклонение произошло, оно подлежит письменному одобрению ответственным лицом (после оценки его влияния на качество, безопасность и эффективность) с привлечением уполномоченного лица. Отклонения должны быть расследованы с целью установления первопричины и принятия корректирующих и предупреждающих мероприятий, если применимо.

9.2. Работа с поступающими материалами и продуктами

9.15. Вся работу с материалами и продуктами (такую как приемка и карантин, отбор проб, хранение, маркировка и упаковку) необходимо выполнять в соответствии с письменными процедурами или инструкциями и записывать. Стратегия контроля должна быть достаточной с учетом рисков.

9.16. Все поступающие материалы и продукты подлежат проверке, чтобы убедиться в соответствии заказу. Специальные требования к исходному сырью и исходным материалам описаны в разделе 7 настоящей части. Для других материалов допускается использование документации, представленной третьими сторонами (например, поставщиком), при условии, что все риски хорошо понимаются и что приняты соответствующие меры для их устранения или снижения до приемлемого уровня (например, квалификация поставщиков). Там, где необходимо, проводится проверка подлинности и (или) испытания.

9.17. Поступающие материалы и готовые препараты должны подвергаться физическому или административному карантину сразу после приемки или производства до их выпуска для применения или реализации.

9.18. Промежуточные и нефасованные продукты, закупаемые в качестве таковых, подлежат выпуску лицом, ответственным за контроль качества, прежде чем их можно будет использовать в производстве, после проверки соответствия актуальным спецификациям.

9.19. Все материалы и продукты должны храниться в соответствующих условиях для обеспечения качества и упорядоченном образом чтобы обеспечить сегрегацию серий и ротацию запасов. Особое внимание следует уделять внедрению соответствующих мер для предотвращения перепутывания аутологичных препаратов и других выделенных препаратов (то есть препаратов, предназначенных для конкретных пациентов).

9.20. На протяжении всего времени производства все используемые материалы, контейнеры для нерасфасованной продукции, основные элементы оборудования и, при необходимости, используемые помещения должны быть маркированы или иным образом идентифицированы с указанием обрабатываемого продукта или материала, его дозировки (где применимо) и номера серии. Где применимо, необходимо также указывать стадию производства.

9.21. Информация на этикетках, наносимых на контейнеры, оборудование или помещения, должна быть понятной и не допускать двусмысленного толкования. В дополнение к формулировкам на этикетках, допускается использовать цвета для обозначения статуса (например, «на карантине», «одобрено», «отклонено», «чистый»). Необходимо проверять совместимость этикеток с условиями хранения или производства (например, ультранизкие температуры хранения, водяная баня).

9.22. Контейнеры следует очищать при необходимости. Повреждение контейнеров и любая другая проблема, которая может

негативно сказаться на качестве материала должна быть расследована, зарегистрирована и доведена до сведения лица, ответственного за контроль качества.

9.3. Инженерные системы

9.3.1. Вода

9.23. Вода, используемая в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов, должна быть соответствующего качества, поэтому необходимо проводить регулярные проверки, чтобы убедиться в отсутствии контаминации (химической и биологической, а также, если обосновано, эндотоксинами).

9.24. Необходимо внимательно подходить к обслуживанию систем водоснабжения, чтобы не допустить риска роста микроорганизмов. В отношении воды для инъекций, производимой на площадке, особое внимание необходимо уделять предотвращению микробного роста (например, за счет постоянной циркуляции при температуре выше 70° С).

9.25. Трубы для воды для инъекций, трубопровод для очищенной воды и, если обосновано, другие водопроводы должны подвергаться санитарной обработке в соответствии с письменными инструкциями, в которых указаны пределы микробной контаминации и принимаемые меры в случае их превышения. После любой химической санитарной обработки систем водоснабжения необходимо выполнить валидированную процедуру промывки для обеспечения эффективного удаления средства, используемого для санитарной обработки.

9.26. Использование фасованной воды для инъекций, соответствующей требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов, устраняет

необходимость доказательства соответствия качества воды для инъекций в соответствии с пунктами 9.23 – 9.25 настоящего подраздела.

9.3.2. Медицинские газы

9.27. Газы, используемые в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов должны быть соответствующего качества.

9.28. Где возможно, газы, вступающие в непосредственный контакт с препаратом во время производства, должны соответствовать Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней –фармакопеям государств-членов. Использование газов технических классов необходимо подтверждать анализом рисков, а их качество описать в досье на клиническое исследование или регистрационном досье.

9.29. Газы, поступающие на рабочее место в асептических условиях или контактирующие с препаратом, должны проходить через стерилизующие фильтры. Целостность критичных газовых фильтров должна подтверждаться через соответствующие интервалы, которые должны быть научно обоснованы. В отношении серий, предназначенных для более чем одного пациента, критичные газовые фильтры будут испытываться перед выпуском серий. Жидкий азот, используемый для хранения клеток в закрытых контейнерах, не требует фильтрации.

9.3.3. Чистый пар

9.30 Вода, используемая при производстве чистого пара, должна быть соответствующего качества. Пар, используемый для стерилизации, должен быть надлежащего качества и не содержать добавок в количествах, которые могли бы вызвать контаминацию препарата или оборудования.

9.4. Предотвращение перекрестной контаминации во время производства

9.31. Перед началом любой производственной операции необходимо принять меры для обеспечения чистоты рабочей зоны и оборудования и отсутствия там любых исходных материалов, продуктов, остаточных количеств продуктов или документов, не требующихся для текущей операции. Необходимо предотвращать перепутывание исходных материалов. Особые меры предосторожности необходимо принимать для недопущения перепутывания аутологичных материалов или других выделенных материалов.

9.32. На каждой стадии производства препараты и материалы необходимо защищать от микробной и другой контаминации (например, пирогенами и эндотоксинами, а также механическими включениями (стеклом и другими видимыми и невидимыми частицами)). Соответствующие меры необходимо также предусмотреть для защиты приготовления растворов, буферов и других добавок от риска контаминации (или в пределах приемлемого уровня бионагрузки, предусмотренного в регистрационном досье или досье на клиническое исследование).

9.33. Риски перекрестной контаминации необходимо оценивать, учитывая характеристики препарата (например, биологические характеристики исходных материалов, возможность выдержать методы очистки) и производственного процесса (например, использование процессов, располагающих к росту посторонним микробных контаминантов). Если стерилизация готового препарата невозможна, особое внимание необходимо уделять производственным стадиям, на которых существует возможность воздействия производственной среды (например, наполнение).

9.34. На всех стадиях производства, которые могут привести к нежелательному образованию аэрозолей (например, центрифугирование, работа под вакуумом, гомогенизация, обработка ультразвуком), необходимо предпринимать соответствующие меры предотвращения перекрестной контаминации. Особые меры предосторожности необходимо принимать при работе с инфекционными материалами.

9.35. Необходимо предусмотреть меры для предотвращения перекрестной контаминации, соразмерные идентифицированным рискам. Меры, которые можно рассматривать для предотвращения перекрестной контаминации, включают, в числе прочих:

- (i) сегрегированные помещения;
- (ii) выделение всего производственного объекта или автономной производственной зоны на основе кампаний (разделение по времени) с последующим процессом очистки валидированной эффективности;
- (iii) использование «закрытых систем» для обработки и передачи материала или продукта между оборудованием;
- (iv) использование воздушных шлюзов и каскада давлений для ограничения распространения потенциального содержащегося в воздухе контаминанта в пределах определенной зоны;
- (v) использование одноразовых технологий;
- (vi) адекватные процедуры очистки. Процедуру очистки (технику, количества стадий санитарной обработки и др.) должна быть усовершенствована с учетом конкретных характеристик продукта и производственного процесса. Необходимо использовать оценку риска для определения необходимых процедур очистки или деконтаминации, включая их частоту. Должна проводиться надлежащая очистка или деконтаминация как минимум между каждой серией. Процедуры очистки

и деконтаминации должны быть валидированы в соответствии с разделом 10.2 настоящей части;

(vii) другие подходящие технические меры, такие как, выделение определенных частей оборудования (например, фильтров) к некоторому типу препаратов со специфичным профилем рисков;

(viii) другие подходящие организационные меры, такие как, хранение защитной одежды внутри зон, в которых производятся препараты с высоким риском контаминации, принятие надлежащих мер для работы с отходами, контаминированной промывной водой и загрязненной одеждой или введение ограничений на передвижение персонала.

9.36. Стратегия контроля является многогранной и должна учитывать все потенциальные риски, включая в связи с этим меры на уровне производственного объекта, оборудования и персонала, контроли исходного сырья и материалов, выполнение эффективных процедур стерилизации и санитарной обработки, а также надлежащие системы мониторинга. Совокупность применяемых мер должна гарантировать отсутствие контаминации продуктов, производимых на производственной площадке. Не допускается опираться только на какой-либо конечный процесс или испытание готового препарата.

9.37. Эффективность принимаемых мер должна регулярно пересматриваться в соответствии с установленными процедурами. Такая оценка должна приводить к корректирующим и предупреждающим действиям, предпринимаемым по мере необходимости.

9.38. Случайная утечка, особенно живых организмов в непосредственное рабочее пространство, должна быстро и безопасно устраняться. Должны быть предусмотрены квалифицированные меры деконтаминации, учитывая живой организм, используемый в

производстве, а также риски, присущие соответствующим биологическим материалам.

9.5. Асептическое производство

9.5.1. Общие принципы

9.39. Большинство высокотехнологичных лекарственных препаратов нельзя подвергать финишной стерилизации. В подобных случаях производственный процесс необходимо осуществлять в асептических условиях (то есть в условиях, которые предотвращают микробную контаминацию). В отношении любой производственной активности, которая может подвергать препарат риску контаминации, необходимо принимать следующие меры:

9.40. (а) Производство должно осуществляться в чистых зонах соответствующего уровня чистоты производственной среды. А именно:

9.41. Производство в закрытой системе, в изоляторе или изоляторах с избыточным давлением: приемлема фоновая чистая зона класса D.

9.42. Изоляторы необходимо начинать использовать только после соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, например, качество воздуха внутри и снаружи (в фоновой зоне) изолятора, режим дезинфекции изолятора, процесс переноса и целостность изолятора.

9.43. Необходимо в рутинном порядке проводить мониторинг, который должен предусматривать частые испытания на герметичность изолятора и узлов «перчатки – рукава». Перенос материалов в изолятор и из него является одним из наибольших потенциальных источников контаминации, поэтому необходимо предусмотреть соответствующие меры контроля.

9.44. Когда материалы помещают или извлекают из закрытой системы без асептического соединения (например, без использования стерильных коннекторов, использования фильтров), систему более нельзя считать закрытой.

9.45. В исключительных случаях и при условии, что это должным образом обосновано (например, производство высокотехнологичного лекарственного препарата осуществляется в операционной и невозможно перенести производство за пределы чистого помещения в связи с очень коротким временем между донацией и введением препарата пациенту, при этом пациент также находится в операционной в ожидании введения препарата), закрытые системы допускается располагать в контролируемых, но не классифицированных условиях производственной среды. Условия операционной, в которой осуществляется производственная деятельность, должны быть надлежащими и достаточными для обеспечения качества и безопасности препарата. Это допускается только в исключительных случаях и что препарат ни в какой момент не должен подвергаться условиям производственной среды (например, подтверждающие данные испытаний на герметичность (целостность) и проверку давления в оборудовании). Кроме того, необходимо подтвердить, что ожидаемая клиническая польза для пациента перевешивает риски, связанные с отсутствием классифицированной фоновой зоны.

9.46. Производство в открытой системе. В случае, когда препарат подвергается воздействию производственной среды (например, работа под однонаправленным потоком воздуха), для асептического приготовления и наполнения требуется критическая чистая зона класса А с фоновой чистой зоной класса В.

9.47. Также применяются следующие принципы:

1) приготовление растворов, подлежащих стерилизующей фильтрации во время процесса, допускается выполнять в чистой зоне класса С;

2) в процессе производства вирусных векторов применяются следующие принципы:

а) фазу наращивания перед стерилизующей фильтрацией допускается выполнять в критичной чистой зоне класса А с фоновой чистой зоной класса С;

б) стерилизующую фильтрацию и наполнение необходимо выполнять в критичной чистой зоне класса А с фоновой чистой зоной класса В, если только не используется закрытая система со стерильными коннекторами.

9.48. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов, используемых на очень ранней фазе клинического исследования или на стадии исследования проверки правильности концепции (proof of concept), допускаются альтернативные подходы в условиях, указанных в разделе 2.3.4 настоящей части.

9.49. Использование таких технологий, как, например, обработка внутри стерильных утилизируемых наборов, инкубация в закрытых флаконах, мешках или ферментерах (Если закрытые флаконы, мешки, ферментеры позволяют полностью изолировать препарат от производственной среды, они будут рассматриваться в качестве закрытых систем и будут применяться соответствующие принципы в отношении закрытых систем.), в производственной среде класса С допускается в случае если были внедрены надлежащие меры контроля для недопущения риска перекрестной контаминации (например, надлежащий контроль материалов, потоков персонала и классов

чистоты). Особое внимание необходимо уделить тому, перемещаются ли впоследствии материалы в чистую зону более высокого класса.

9.50. (b) Материалы, оборудование и другие изделия, которые попадают в чистую зону, не должны приносить контаминацию. С этой целью необходимо использовать двусторонние стерилизаторы, вмонтированные в стену, или другие эффективные процедуры (например, H₂O₂-замки).

9.51. Стерилизация изделий и материалов в другом месте приемлема при условии, что процесс стерилизации валидирован и предусмотрена многослойная упаковка (число которых, если возможно, равно или превышает число стадий входа в чистую зону), и вход через воздушный шлюз с соответствующими мерами предосторожности по санитарной обработке поверхностей. За исключением случаев, когда среда для культивирования поставляется готовой для использования (ранее простерилизованной поставщиком), среду необходимо стерилизовать на месте использования.

9.52. Если стерилизация изделий, материалов или оборудования невозможна, необходимо внедрить строго контролируемый процесс, чтобы минимизировать риски (например, обработку биопсии антибиотиками, стерильную фильтрацию исходного сырья, соответствующую дезинфекцию материалов). Эффективность процесса необходимо проверять через соответствующие интервалы.

9.53. (c) Добавление материалов или культур в ферментеры и другие емкости и отбор проб необходимо выполнять в тщательно контролируемых условиях для предотвращения контаминации. Следует следить за тем, чтобы емкости были правильно соединены во время добавления материалов или культур, либо отбора проб. По возможности необходимо использовать стерилизующие фильтры, встроенные в линию

для рутинного добавления газов, среды, кислот или щелочей, пеногасителей и др. в биореакторы.

9.54. Условия для отбора проб, добавлений и переносов образцов с векторами, способными к репликации, или материалов от инфицированных доноров должны предотвращать высвобождение вирусного или инфицированного материала.

9.5.2. Валидация асептического производства

9.55. Валидация асептического производства должна включать тест моделирования процесс. Тест моделирования процесса асептического производства – это выполнение производственного процесса с использованием стерильной среды для микробиологического роста и (или) плацебо (например, среды культивирования клеток, в отношении которой показано поддержание роста бактерий) для испытания на достаточность производственных процедур для предотвращения контаминации во время производства. Результаты и выводы необходимо записывать. Тест моделирования процесса должен как можно полнее отражать плановый производственный процесс и проводиться в тех же местах, где осуществляется производство. Моделирование процесса должно наиболее точно имитировать все операции, выполняемые операторами в рамках открытых стадий процесса. Необходимо рассмотреть все потенциальные вмешательства и затруднения, которые могут возникнуть во время производственного процесса (например, ночную рабочую смену).

9.56. Допускается применение соответствующей имитационной модели (например, использование инструментов, альтернативных производственному набору («имитационные материалы»)) при условии ее надлежащего обоснования.

9.57. Допускается также выработать альтернативные подходы к стадиям, занимающим длительное время. Моделирование сокращенной продолжительности выполнения определенных операций (например, центрифугирования, инкубации) необходимо обосновывать с учетом их рисков. В некоторых случаях допускается разделить процесс на ключевые стадии, которые моделируются отдельно при условии, что переходы между каждой стадией также оцениваются. Когда для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов используется закрытая система, моделирование процесса должно включать стадии, связанные с подключениями к закрытой системе.

9.58. В отношении производства различных видов высокотехнологичных лекарственных препаратов допускается применять матричный подход и (или) выбор крайних вариантов (брекетинг). При применении выбора крайних вариантов (брекетинга) полному моделированию процесса подвергаются только образцы с крайними значениями определенных факторов дизайна. Этот подход также применяется в случае, если работа с разными препаратами похожа (одинаковые оборудование и стадии обработки). При матричном подходе допускается объединить наполнение питательными средами для разных высокотехнологичных лекарственных препаратов, имеющих общие стадии производства, при условии того, что матричный подход учитывает ситуации «наихудшего случая». Использование выбора крайних вариантов (брекетинга) и матричного подхода вместе необходимо должным образом обосновать.

9.59. Наполненные контейнеры необходимо перевернуть, чтобы убедиться, что среда или плацебо касается всех частей контейнера, закупорочных материалов, и затем инкубировать их. Выбор продолжительности и температуры инкубирования должен быть

обоснован и соответствовать моделируемому процессу и выбранным среде или плацебо.

9.60. Необходимо идентифицировать все контаминанты из заполненных контейнеров. Результаты должны быть оценены, в частности, в отношении общего качества препарата и пригодности производственного процесса. Должно быть отсутствие роста. Любой обнаруженный рост необходимо расследовать. Если обнаруженный рост служит признаком потенциального системного сбоя, необходимо оценить потенциальное влияние среды на серии, произведенные после последнего успешного теста моделирования наполнения питательной средой, и выполнить корректирующие и предупреждающие действия.

9.61. Тест моделирования процесса в целях поддержания первоначальной валидации необходимо выполнять на трех последовательных удовлетворительных тестах моделирования для каждого производственного процесса.

9.62. Необходимо периодически повторять моделирование процесса (один цикл) для получения постоянной гарантии способности процесса и персонала обеспечивать асептическое производство. Периодичность необходимо определять на основе оценки рисков, которая должна проводиться не реже, чем один раз в каждые шесть месяцев (для каждого процесса производства).

9.63. Вместе с тем в случае нечастого производства (то есть если интервал между производством двух серий превышает шесть месяцев), допускается выполнение теста моделирования процесса непосредственно перед производством очередной серии при условии, что результаты испытания моделирования процесса будут доступны до начала производства. В случае длительных периодов отсутствия

производства (то есть более одного года) перед возобновлением производства необходимо выполнить валидацию в трех повторах.

9.64. При определении частоты теста наполнения питательной средой производитель обязан также оценивать соответствие испытания на наполнение средой для обучения операторов и их способности работать в асептической производственной среде (согласно разделу 3.2 настоящей части).

9.65. Моделирование процесса необходимо также выполнять в случаях, когда происходит любое значительное изменение процесса (например, модификация системы HVAC, оборудования и др.). В этом случае требуются три повтора.

9.5.3. Стерилизация

9.66. Применяемые процессы стерилизации должны быть подходящими с учетом специфических характеристик препарата. В случае, если требуется стерилизация исходных материалов (например, химических матриц) и исходного сырья, а также вспомогательных веществ, необходимо обеспечить, чтобы применяемый процесс стерилизации (например, нагревание, облучение, фильтрация или химическая инактивация) был эффективен с точки зрения удаления контаминантов, сохраняя при этом активность исходного сырья и материалов и вспомогательных веществ.

9.67. Применяемый процесс (процессы) стерилизации необходимо валидировать. Особое внимание необходимо уделять в случае, если выбранный метод стерилизации не соответствует Фармакопее Союза. Требования к стерилизации приводятся в приложении № 1 к настоящим Правилам.

9.68. Растворы или жидкости, которые невозможно стерилизовать в окончательной упаковке, подлежат фильтрованию через стерильный фильтр с номинальным размером пор, равным 0,22 микрона (или менее), или по меньшей мере с эквивалентными свойствами по задерживанию микроорганизмов в предварительно стерилизованный контейнер.

9.69. Фильтр не должен оказывать негативного влияния на препарат (например, удаляя компоненты или выделяя в него вещества). Перед использованием необходимо проверить целостность стерилизующего фильтра, если есть подозрение, что фильтр мог быть поврежден в результате обработки, а также подтвердить ее сразу после использования с помощью испытания на линии с использованием соответствующего метода (например, «точка пузырька», диффузный поток, испытание на проникновение воды или удержание давления). Если целостность фильтра проверить невозможно (например, небольшие размеры серий), допускается применить альтернативный подход, который должен основываться на оценке риска. Не допускается использовать один и тот же фильтр для разных серий. Кроме того, один и тот же фильтр не допускается использовать больше одного рабочего дня, если только такое использование не валидировано.

9.6. Прочие принципы выполнения работы

9.70. Вести мониторинг критических параметров качества необходимо через соответствующие интервалы (в соответствии с установленным в регистрационном досье или разрешении на проведение клинического исследования). Когда это технически возможно, необходимо проводить непрерывный мониторинг ключевых параметров процесса (например, в биореакторах). Любые отклонения необходимо

записывать и расследовать, а также оформить документально принимаемые меры.

9.71. Необходимо выполнять и записывать любые необходимые контроли производственной среды (согласно разделу 4.3.3 настоящей части).

9.72. Если используется хроматографическое оборудование, необходимо внедрить соответствующую стратегию контроля для матриц, держателей и вспомогательного оборудования (усовершенствована с учетом рисков) при использовании производства на основе кампаний и при производстве нескольких препаратов. Не рекомендуется повторно использовать одну и ту же матрицу на разных стадиях производства. Любое такое повторное использование необходимо подтверждать с помощью соответствующих валидационных данных. Необходимо установить критерии приемлемости, условия работы, методы восстановления, срок службы и методы стерилизации или дезинфекции хроматографических колонок.

9.73. Если в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов используется ионизирующее излучение, необходимо соблюдать требования приложения № 12 к настоящим Правилам.

9.7. Упаковка

9.74. Пригодность первичных упаковочных материалов необходимо обеспечивать, учитывая характеристики препарата и условий хранения (например, препараты, которые должны храниться при ультранизких температурах). Необходимо соблюдать требования спецификаций, содержащихся в регистрационном досье или досье на клиническое исследование.

9.75. Уровень документирования касательно демонстрации пригодности первичного упаковочного материала необходимо усовершенствовать в соответствии с фазой разработки. В случае производства зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимо документально оформить выбор, квалификацию, одобрение и поддержание поставщиков первичных упаковочных материалов.

9.76. Высокотехнологичные лекарственные препараты необходимо должным образом упаковывать для поддержания качества препарата во время хранения, работы с ним и транспортирования. Особое внимание необходимо уделять укупорке контейнеров, чтобы обеспечить целостность и качество препарата. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов процедуры укупорки должны быть валидированы, а их эффективность должна проверяться через соответствующие промежутки времени. При ограниченности материалов допускается валидация с помощью суррогатных материалов.

9.77. Необходимо выполнять проверки для обеспечения правильной работы любых электронных считывателей кодов, счетчиков этикеток или похожих устройств. Этикетки должны быть совместимы с условиями транспортирования и хранения (например, при ультранизких температурах).

9.78. Перед проведением операций по маркировке рабочая зона и любое используемое оборудование должны быть чистыми и не содержать никакого препарата, материала или документа, которые не требуются для текущей операции. Необходимо принимать меры предосторожности для недопущения перепутывания препаратов и для защиты препарата от риска контаминации.

Дополнительные требования к исследуемым высокотехнологичным лекарственным препаратам

9.79. Упаковка и маркировка исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов, связаны с дополнительной сложностью по сравнению с зарегистрированными лекарственными препаратами, особенно при использовании «ослепленных» препаратов с похожим внешним видом. В связи с этим необходимо соблюдать особые меры предосторожности.

9.80. Во время упаковывания исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов может возникнуть необходимость работать с разными препаратами на одной и той же упаковочной линии в одно и то же время. Риск перепутывания препаратов необходимо минимизировать использованием соответствующих процедур и (или) специализированного оборудования и обучением соответствующих сотрудников.

9.81. Маркировка исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов должна соответствовать требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79. Если возникает необходимость изменить дату истечения срока годности (срока хранения), на исследуемый высокотехнологичный лекарственный препарат необходимо прикрепить дополнительную этикетку. Такая дополнительная этикетка должна содержать новую дату истечения срока годности (срока хранения) и повторять номер серии. Ее можно наклеивать поверх старой даты истечения срока годности (срока хранения), но для контроля качества не на первоначальный номер серии.

9.82. Операцию переупаковки и перемаркировки должен выполнять прошедший соответствующее обучение персонал в соответствии с определенными стандартными операционными процедурами и с проверкой вторым сотрудником.

9.83. Если препараты ослепляются, систему ослепления необходимо описать в файле спецификаций на препарат (согласно разделу 6.2). Если производителю делегирована ответственность за генерацию рандомизационных кодов, производитель обязан обеспечить доступность сведений о разослеплении соответствующему ответственному персоналу исследовательского центра, прежде чем исследуемые лекарственные препараты будут туда поставлены. Для недопущения непреднамеренного разослепления по причине изменений внешнего вида между сериями упакованных материалов необходимо принимать особые меры предосторожности.

9.8. Готовые препараты

9.84. По общему принципу готовые препараты необходимо содержать в статусе карантин до их выпуска в условиях, установленных производителем в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование. Ввиду короткого срока годности физический или административный карантин высокотехнологичных лекарственных препаратов не всегда возможен. Выпуск препаратов до завершения всех испытаний по контролю качества рассматривается в разделе 11.3.2 настоящей части.

9.85. Наполненные контейнеры с препаратами для парентерального введения необходимо инспектировать в индивидуальном порядке на наличие чужеродной контаминации или других дефектов. Если

выполняется визуальная проверка, ее необходимо выполнять при установленных уровнях освещенности и фоне рабочего поля.

9.86. Любой обнаруженный дефект должен быть зафиксирован и расследован. Требования, установленные в разделе 14.1 настоящей части, применимы в случае обнаруживаемых на этой стадии дефектов.

9.87. Готовые препараты необходимо хранить в соответствующих условиях для сохранения качества препарата и предотвращения перепутывания. Особое внимание необходимо уделить принятию соответствующих мер для предотвращения перепутывания аутологичных препаратов и других выделенных препаратов (то есть препаратов, предназначенных для конкретных пациентов).

9.9. Отклоненные, повторно используемые и возвращенные материалы

9.88. Отклоненные материалы необходимо четко маркировать и хранить отдельно в режимных зонах (например, заблокированных). Исходное сырье и материалы подлежат либо возврату поставщику, либо удалению из производственной среды. Независимо от предпринятого действия, оно подлежит одобрению и регистрации лицами, имеющими на это право.

9.89. Повторная обработка отклоненных препаратов должна быть исключением. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов повторная обработка допускается в случае если такая обработка предусмотрена в регистрационном досье. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимо информировать уполномоченные органы, если, в исключительных случаях, происходит повторная обработка.

9.90. Кроме того, использование повторно обработанных материалов возможно, только если нет влияния на качество готового препарата и препарат соответствует спецификации. Необходимость дополнительных испытаний любого готового препарата, который подвергся повторной обработке или в который был включен повторно обработанный продукт, подлежит оценке лицом, ответственным за контроль качества. Необходимо хранить записи о повторной обработке. Перед выпуском препарата требуется сертификация уполномоченным лицом.

9.91. Возвращенные препараты, которые вышли из-под контроля производителя, необходимо маркировать и сегрегировать так, чтобы они не были доступны для дальнейшего клинического применения, если только удовлетворительность их качества не вызывает сомнений после критической оценки лицом, ответственным за контроль качества.

10. Квалификация и валидация

10.1. Квалификация помещений и оборудования

10.1.1. Общие принципы

10.10. Помещения и оборудование, используемые в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов, должны быть квалифицированы. При помощи квалификации помещений и оборудования устанавливают, что помещения и оборудование пригодны для запланированных операций.

10.11. Решения о масштабе и объеме квалификации должны основываться на оценке риска, которую необходимо документировать. При определении стратегии квалификации помещений и оборудования необходимо рассмотреть следующее:

10.12. (a) Чистые зоны подлежат квалификации в соответствии со стандартом ISO 14644-1 и повторной квалификации через соответствующие интервалы в соответствии со стандартом ISO 14644-2. Необходимо проводить ежегодную периодическую оценку классификации (в соответствии со стандартом ISO 14664-1), но периодичность допустимо увеличить на основе оценки рисков, объема системы мониторинга и данных, которые на постоянной основе соответствуют критериям приемлемости или уровням, заданным в плане мониторинга.

10.13. (b) Если используются компьютеризированные системы, их валидация должна быть соразмерна их влиянию на качество препарата (требования к компьютеризированным системам, установлены в приложении № 11 к настоящим Правилам.). В отношении компьютеризированных систем, поддерживающих критические процессы, необходимо предусмотреть положения, обеспечивающие непрерывность в случае сбоя в работе системы (например, ручная или альтернативная система).

10.14. (c) В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимо по меньшей мере проверять пригодность системы качества воздуха (в соответствии со стандартами ISO 14644-1 и ISO 14664-2) и пригодность помещений для полноценного контроля риска контаминации микробными и нежизнеспособными частицами. Любой другой аспект помещений, являющийся критичным с учетом специфичных рисков планируемого процесса производства, подлежит квалификации (например, меры по локализации при использовании реплицирующихся вирусных векторов). Критическое оборудование также должно быть квалифицировано.

10.15. Перед началом производства нового вида высокотехнологичного лекарственного препарата в помещениях, которые уже были квалифицированы, производитель обязан оценить необходимость проведения повторной квалификации с учетом специфичных рисков и характеристик нового производственного процесса или нового препарата. Например, если помещения были квалифицированы для работы с открытым продуктом и вводится закрытая система, можно предполагать, что (существующая) квалификация помещений соответствует условиям «наихудшего случая» и поэтому повторная квалификация не требуется. В случае, если помещения были квалифицированы для простого производственного процесса и вводится более сложный процесс, который, например, требует дополнительного уровня локализации, требуется проведение повторной квалификации. В случае если произошло существенное изменение планировки помещений должна быть проведена оценка необходимости повторной квалификации.

10.16. Необходимо через соответствующие интервалы времени повторно оценивать объекты и оборудование для подтверждения того, что они остаются пригодными для планируемых операций.

10.1.2. Стадии процесса квалификации

Составление спецификаций требований пользователя

10.17. Производитель или спонсор либо держатель регистрационного удостоверения обязаны составить спецификации требований пользователя для помещений и оборудования. Спецификации требований пользователя должны гарантировать, чтобы критические показатели качества препарата и идентифицированные

риски, связанные с производственными процессами, должным образом учтены (например, меры по предотвращению перекрестной контаминации на производственной площадке, производящей несколько препаратов). В рамках спецификаций требований пользователя необходимо также рассмотреть пригодность материалов частей оборудования, соприкасающихся с препаратом.

Квалификация проекта (DQ)

10.18. Необходимо подтвердить и документально оформить соответствие спецификаций требований пользователя требованиям GMP.

Проверка соответствия спецификациям требований пользователя

10.19. Производитель или спонсор либо держатель регистрационного удостоверения обязаны убедиться, что помещения и оборудование соответствуют спецификациям требований пользователя и согласуются с требованиями GMP. Как правило, это предусматривает следующие стадии:

10.20. (a) Квалификация монтажа (IQ): как минимум необходимо проверить, что:

(i) компоненты, оборудование, трубопроводы и другие установки смонтированы в соответствии со спецификациями пользователя;

(ii) предоставлены инструкции по эксплуатации и техническому обслуживанию и

(iii) приборы соответствующим образом калиброваны и, где это применимо, соответствующие сигналы тревоги функционируют.

10.21. (b) Квалификация функционирования (OQ): необходимо проверить пригодность помещений и оборудования для работы в

соответствии с дизайн-проектом (включая условия «наихудшего случая»).

10.22. (с) Квалификация эксплуатации (PQ): необходимо проверить пригодность помещений и оборудования для работы на постоянной основе в соответствии с требованиями планируемого производственного процесса (предполагая условия «наихудшего случая»). Допускается проведение испытания с суррогатными материалами или моделированием препарата.

10.23. Прежде чем перейти к следующей стадии квалификации, необходимо устранить любые выявленные отклонения. В некоторых случаях приемлемо одновременно выполнять IQ, OQ и PQ. Одновременно с PQ также приемлемо выполнить валидацию процесса.

10.24. Если функциональность оборудования при транспортировании и монтаже не нарушается, проверку документации и некоторые испытания допустимо выполнять на площадке поставщика (например, в ходе приемо-сдаточных испытаний на предприятии-производителе) без необходимости повторения соответствующих элементов IQ или OQ на площадке производителя.

10.25. При квалификации нескольких идентичных единиц оборудования производитель может разработать надлежащую стратегию испытаний, основанную на оценке рисков.

Документация

10.26. Необходимо написать отчет, обобщающий результаты и полученные выводы. В случае если документы по квалификации представляются третьей стороной (например, поставщиком, установщиками), производитель или спонсор либо держатель регистрационного удостоверения обязан оценить, является ли

предоставленная документация достаточной или же необходимо провести дополнительные испытания на площадке, чтобы подтвердить пригодность оборудования (например, при наличии информационных пробелов с учетом планируемого процесса производства, если оборудование будет использоваться не так, как планировалось производителем оборудования, и т. д.).

10.27. Если квалификация помещений и оборудования передается на аутсорсинг третьей стороне, необходимо учитывать положения раздела 13 настоящей части.

10.2. Валидация очистки

10.28. Необходимо валидировать процедуры очистки, применяемые к повторно используемым инструментам и частям оборудования, вступающим в контакт с препаратом.

10.29. Валидация очистки – это документально оформленное подтверждение того, что данная процедура очистки эффективно и воспроизводимо удаляет контаминанты, остатки предыдущего продукта и чистящие средства ниже предустановленного порога. Для подтверждения того, что процесс очистки на постоянной основе соответствует установленным критериям приемлемости допускается проведение более одного способа проведения валидации очистки. Необходимо оценить риск микробной контаминации и контаминации эндотоксинам.

10.30. При составлении стратегии валидации очистки учитывается следующее:

необходимо выявить факторы, влияющие на эффективность процесса очистки (например, операторы, время промывки, очистка оборудования и используемые количества чистящих средств). Если

выявлены переменные факторы, в качестве основы для исследований по валидации очистки необходимо использовать условия «наихудшего случая»;

для определения времени нахождения в грязном и чистом состоянии для процесса очистки необходимо принимать во внимание влияние времени между производством и очисткой, а также между очисткой и использованием;

допускается использовать модельную продукцию, когда это обосновано нехваткой исходных материалов.

10.31. Процедуры очистки близкородственных высокотехнологичных лекарственных препаратов не требуют индивидуальной валидации. Допускается одна валидация очистки в условиях «наихудшего случая».

10.32. Валидация очистки должна быть описана в документе, который должен охватывать:

(i) подробную процедуру очистки для каждой единицы оборудования: подходы группировки (дизайн предполагает, что валидация любых промежуточных уровней представлена валидацией крайних значений) являются приемлемыми, если они надлежащим образом обоснованы (например, очистка производственных емкостей с тем же дизайном, но разной вместимостью). При совместной группировке схожих видов оборудования допускается обоснование выбора конкретного оборудования для валидации очистки. Выбор оборудования должен представлять сценарий наихудшего случая (например, сосуд с наибольшей вместимостью);

(ii) процедуры отбора проб: отбор проб выполняется при помощи смывов и (или) промывки либо другими способами в зависимости от производственного оборудования. Материалы и методы взятия проб не

должны влиять на результат. Для смывов пробы следует брать из мест, определенных как «наихудший случай». Возможность восстановления должна быть продемонстрирована после всех контактирующих с продуктом материалов оборудования, пробы которых отбирались, с помощью всех используемых методов отбора проб;

(iii) необходимо использовать валидированные аналитические методы;

(iv) критерии приемлемости, включая научное обоснование установления конкретных пределов.

10.33. Процедуру очистки необходимо выполнять соответствующее количество раз, основанное на оценке риска. Указанная процедура должна соответствовать критериям приемлемости, чтобы подтвердить, что метод очистки валидирован (обычно как минимум три последовательные серии). Валидацию очистки допускается сократить или ее проведение не требуется, если в процессе производства используется только одноразовое оборудование.

10.34. Визуальная проверка на чистоту является важной частью критериев приемлемости для валидации очистки. Вместе с тем использование только этого критерия не допускается. Повторная очистка и повторные испытания, пока не будут получены приемлемые результаты остаточных количеств, также не считаются приемлемым подходом.

Подход для исследуемых препаратов

10.35. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов допускается проводить верификацию очистки. В подобных случаях должно быть достаточно данных

верификации для обоснования вывода о том, что оборудование чистое и пригодно для дальнейшего использования.

10.3. Валидация процесса

10.36. Валидация процесса – это документированное доказательство того, что производственный процесс способен на постоянной основе давать результат в пределах установленных параметров. Хотя признается, что некоторая степень изменчивости готового препарата присуща для высокотехнологичных лекарственных препаратов из-за характеристик исходных материалов, валидация процесса в отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов должна подтверждать, что характеристики готового высокотехнологичного лекарственного препарата находятся в пределах установленных параметров, в соответствии с требованиями регистрационного досье.

10.37. Стратегия валидации процесса должна быть изложена в протоколе валидации. В протоколе валидации должны быть установлены и обоснованы критические параметры процесса, критические показатели качества и связанные с ними критерии приемлемости основанные на данных, полученных в процессе разработки лекарственного препарата, или сведениях о процессе его производства, которые были ранее задокументированы. Выбранный подход необходимо обосновать. Протокол должен содержать информацию о других (некритических) показателях и параметрах, которые необходимо изучать или отслеживать во время валидации, а также причины их включения.

10.38. Протокол валидации должен включать в себя следующую информацию:

(i) перечень используемых оборудования и объектов (включая измерительное, мониторинговое, регистрирующее оборудование) вместе с данными о его калибровке;

(ii) перечень аналитических методик и сведения об их валидации;

(iii) сведения о предлагаемых внутрипроизводственных контролях с критериями приемлемости и причиной (причинами) выбора каждого внутрипроизводственного контроля;

(iv) сведения о проводимых дополнительных испытаниях с критериями приемлемости (при необходимости);

(v) план отбора проб и его обоснование;

(vi) методы регистрации и оценки результатов;

(vii) процесс выпуска и сертификации серий (если применимо);

(viii) спецификации на готовый препарат (включенные в регистрационное досье).

10.39. Обычно процесс валидации составляют по меньшей мере три последовательные серии, произведенные в рутинных условиях. Альтернативное количество серий должно быть обосновано с учетом того, используются ли стандартные методы производства, используются ли уже похожие препараты или процессы на площадке, с учетом вариабельности исходного материала (аутологичный или аллогенный), клинического показания (для лекарственных препаратов для лечения редкого заболевания будет производиться только небольшое число серий).

10.40. Ограниченная доступность клеток или тканей, типичная для большинства высокотехнологичных лекарственных препаратов, требует разработки прагматичных подходов. Подход к валидации процесса должен учитывать доступные количества ткани и клеток и должен быть направлен на получение от каждой производимой серии максимального

опыта работы процесса. Сокращение объема валидации, при наличии такой возможности, должно быть компенсировано дополнительными внутривыпускными испытаниями для подтверждения характеристик постоянства производства:

Валидация с использованием суррогатных материалов

10.41. Использование суррогатного материала может быть приемлемо в условиях нехватки исходных материалов (например, аутологичные высокотехнологичные лекарственные препараты, аллогенные в случае сценария совместимого донора, аллогенные, если отсутствует наращивание клеток до главного банка клеток). Необходимо оценить репрезентативность суррогатного исходного материала, включая, к примеру, возраст донора, использование материалов от здоровых доноров, анатомический источник (например, бедренная кость против гребня позвонковой кости) или другие различные характеристики (например, использование репрезентативных типов клеток или использование клеток с большим числом пассажей, нежели предусмотрено спецификациями на препарат).

10.42 По возможности следует предусмотреть возможность дополнения использования суррогатных материалов образцами от фактических исходных материалов для ключевых аспектов процесса производства. Например, в отношении высокотехнологичного лекарственного препарата, основанного на модификации аутологичных клеток для лечения генетического нарушения, валидация процесса с использованием пораженных аутологичных клеток может быть ограничена теми частями процесса, которые связаны с самой генетической модификацией. Другие аспекты можно валидировать, используя репрезентативный суррогатный тип клеток.

Сопутствующая валидация

10.43. Ввиду ограниченной доступности исходных материалов и (или) при наличии обоснования положительного соотношения «польза – риск» для пациента, допускается проведение сопутствующей валидации. Необходимо обосновать решение о проведении сопутствующей валидации и составить протокол. Впоследствии необходимо выполнять регулярную проверку данных о производстве серий для подтверждения того, что производственный процесс способен обеспечивать соответствие спецификациям регистрационного досье.

10.44. При принятии решения о проведении сопутствующей валидации, необходимо иметь достаточные данные для обоснования вывода о том, что серия отвечает установленным критериям приемлемости. Результаты и вывод должны быть документально оформлены и доступны для уполномоченного лица до сертификации серии.

Стратегия валидации близкородственных препаратов

10.45. Если одна и та же производственная площадка используется для производства близкородственных препаратов (например, генетически модифицированных клеток, когда вирусные векторы производятся в соответствии с одинаковым производственным процессом), объем работы по валидации для каждого нового препарата должна основываться на обоснованной и документированной оценке риска процесса. Она должна учитывать значительный объем знаний процесса, включая существующую соответствующую работу по валидации процесса, для каждой существенной его стадии. До тех пор, пока другие производственные стадии остаются неизменными

допускается ограничить валидацию только стадиями, являющимися новыми для процесса.

Исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты

10.46. Процесс производства исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов не требует валидации, но необходимо принимать соответствующие меры мониторинга и контроля для обеспечения соответствия требованиям досье на клиническое исследование. Кроме того, необходимо валидировать асептические процессы (и, если применимо, процессы стерилизации).

10.47. На протяжении всей разработки лекарственного препарата необходимо собирать данные о валидации и (или) оценке процесса. В случае если клиническое исследование, которое будет указано в заявлении о регистрации, необходимо подтвердить, что производственный процесс исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата обеспечивает постоянство производства.

10.4. Валидация аналитических методик

10.48. Валидация аналитических методик направлена на обеспечение пригодности аналитических методик для планируемой цели. Аналитические методики, описанные в Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопее государства-члена, либо связанные с препарат-специфичной фармакопейной статьей и выполняются в соответствии с монографией, как правило, считаются валидированными. В подобных случаях необходимо верифицировать пригодность валидированного испытания для планируемой цели.

10.49. Все аналитические методики должны быть валидированы на стадии подачи заявления о регистрации.

Исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты

10.50. Во время клинической разработки применяется постепенный подход:

впервые проводимые с участием человека и поисковые клинические исследования. Испытания на стерильность и микробиологию должны быть валидированы. Кроме того, также должны быть валидированы другие испытания, которые направлены на обеспечение безопасности пациента (например, при использовании ретровирусных векторов аналитические методики для испытания на ретровирус, способный к репликации, должны быть валидированы);

на протяжении всей клинической разработки необходимо устанавливать пригодность аналитических методов, используемых для измерения критических показателей качества (например, инактивацию или удаления вируса и (или) других примесей биологического происхождения), однако полная валидация не требуется. Анализы на активность должны быть валидированы до опорных клинических исследований;

опорные клинические исследования. Проводится валидация аналитических методик для выпуска серий и испытаний на стабильность.

10.5. Валидация условий транспортирования

10.51. Условия транспортирования не должны оказывать отрицательного воздействия на качество высокотехнологичных лекарственных препаратов. Условия транспортирования необходимо сформулировать в письменной форме.

10.52. Необходимо продемонстрировать соответствие установленных условий транспортировки (например, температуры, вида контейнера и т. д.).

10.53. Соблюдение заданных условий транспортирования находится вне сферы ответственности производителя (если только такая ответственность предусмотрена контрактом). Такое соблюдение выходит за рамки требований GMP.

11. Уполномоченное лицо и выпуск серий

11.1. Общие принципы

11.10. Каждая производственная площадка должна иметь по меньшей мере одно уполномоченное лицо. Это не исключает возможности двум или более площадкам иметь одно и то же уполномоченное лицо при условии, что это не нарушает способности уполномоченного лица выполнять свои служебные обязанности на каждой из площадок на непрерывной основе.

11.11. Серии высокотехнологичных лекарственных препаратов должны выпускаться в продажу, для поставки на рынок или использования в клиническом исследовании только после сертификации уполномоченным лицом, если не возникает конфликта с разделом 11.5 настоящей части. Пока серия не выпущена, она должна оставаться на площадке производства или быть транспортирована в статусе «карантин» на другую площадку, имеющую разрешение на производство. Необходимо предусмотреть меры защиты, обеспечивающие невозможность выпуска несертифицированных серий. Такие меры защиты могут быть физическими (за счет использования разделения и маркировки) или электронными (за счет использования

компьютеризированных систем). Если несертифицированные серии перемещаются с одной производственной площадки, имеющей разрешение на производство, на другую, меры защиты, предотвращающие преждевременный выпуск, должны соблюдаться.

11.2. Уполномоченное лицо

11.12. Помимо выполнения квалификационных требований, предъявляемых к уполномоченному лицу, уполномоченные лица, ответственные за высокотехнологичные лекарственные препараты, должны пройти обучение и иметь опыт, соответствующий для специфичных характеристик таких препаратов, включая клеточную и тканевую биологию, биотехнологические методы, обработку, установление характеристик клеток и испытания клеток на активность. Уполномоченные лица должны иметь детализированные знания разновидности высокотехнологичных лекарственных препаратов и стадий производства, за которые они несут ответственность.

11.13. Уполномоченное лицо должно гарантировать, что каждая серия готового препарат была произведена и проверена в соответствии с:

(i) требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование;

(ii) требованиями, регулирующими производство лекарственных препаратов, включая GMP, и

(iii) соответствующими спецификациями препарата в стране назначения (в случае экспорта).

11.14. Уполномоченное лицо должно иметь доступ к:

(i) необходимым материалам регистрационного досье или досье на клиническое исследование для оценки соблюдения соответствующих требований;

(ii) соответствующим данным о всем производственном процессе высокотехнологичного лекарственного препарата (включая деятельность по импорту при наличии).

Импортируемые высокотехнологичные лекарственные препараты

11.15. В случае если исследуемый высокотехнологичный лекарственный препарат импортирован из третьих стран уполномоченное лицо должно гарантировать, чтобы качество серии соответствовало условиям досье на клиническое исследование (включая соответствие условиям файла спецификаций на препарат) и чтобы он был произведен в соответствии со стандартами качества, по меньшей мере эквивалентными требованиям настоящих Правил.

11.16. В случае если зарегистрированный высокотехнологичный лекарственный препарат импортирован из третьих стран уполномоченное лицо обязано гарантировать, что качество серии соответствует требованиям регистрационного досье, в том числе при помощи полного качественного и количественного анализа действующего вещества (веществ), а также любых других проверок, предусмотренных Правилами регистрации и экспертизы и настоящими Правилами. В отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов не всегда удается отделить действующее вещество от готового препарата. Стратегия повторных испытаний должна соответствовать требованиям регистрационного досье.

11.17. Допускается использование результатов испытаний, проводимых в третьей стране в случаях, когда количество материала ограничено (например, аутологичные препараты) или короткий срок годности (срок хранения) не позволяет провести двойные выпускающие

испытания. В подобных случаях испытания в третьей стране должны проводиться:

для зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов – на производственных площадках, имеющих сертификат соответствия требованиям настоящих Правил;

для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов – в условиях производства, эквивалентных настоящим Правилам.

11.18. Если уполномоченное лицо подтверждает соответствие серии на основании результатов испытаний образцов, отобранных в третьей стране, условия транспортирования и хранения должны быть надлежащими, чтобы гарантировать, что образцы, взятые в третьей стране, продолжают быть репрезентативными для серии.

11.19. Во всех случаях перед сертификацией любой серии необходимо проверить условия хранения и транспортирования. Эти условия должны соответствовать требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование.

Использование результатов оценки GMP в третьих странах (например аудитов)

11.20. В некоторых случаях уполномоченное лицо может использовать результаты аудитов, проводимых третьими странами, удостоверяющие общее соответствие требованиям GMP на площадках, задействованных в производстве препарата. В таких случаях должно быть четкое разграничение обязанностей, а также должны применяться положения раздела 13 настоящей части.

11.21. Уполномоченное лицо должно иметь доступ ко всей документации, которая облегчает анализ результата аудита и непрерывное признание переданной на аутсорсинг деятельности.

Подтверждение соответствия серии препарата несколькими уполномоченными лицами.

11.22. Уполномоченное лицо, выполняющее сертификацию серии готового препарата, несет полную ответственность за все стадии производства серии, либо эта ответственность может быть разделена с другими уполномоченными лицами, которые подтвердили соответствие определенных стадий производства и контроля серии.

11.23. Если площадка выполняет только часть производственных операций, уполномоченное лицо на такой площадке обязано (по меньшей мере) подтвердить, что выполняемые площадкой операции проведены в соответствии с требованиями GMP и условиями письменного соглашения, детализирующего операции, за которые отвечает площадка.

11.24. В случае если оценку одной серии выполняют несколько уполномоченных лиц, разделение обязанностей между ними в отношении соответствия серии готового препарата (включая сведения об ответственности по оценке любых отклонений) должно быть оформлено документально.

11.25. Уполномоченное лицо должно иметь доступ к любой документации, относящейся к задаче, за которую оно несет ответственность.

11.3. Выпуск серий

11.3.1. Процесс выпуска серий

11.26. Процесс выпуска серий включает следующие стадии:

11.27. (а) Проверку того, что производство и испытания серии выполнены в соответствии с применимыми требованиями, в том числе:

(i) что все производственные стадии (включая контроли и испытания) выполнены в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование;

(ii) спецификации на исходные сырье, материалы (включая матрицы или изделия, являющиеся компонентом высокотехнологичных лекарственных препаратов) и упаковочные материалы отвечают условиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование;

(iii) в отношении аутологичных препаратов (или сценария совместимого донора) проверена совместимость между происхождением исходного материала и реципиентом (необходимо проверить сведения о происхождении клеток или тканей);

(iv) вспомогательные вещества, используемые в производстве готового препарата, имеют надлежащее качество и были произведены в соответствующих условиях;

(v) в отношении комбинированных высокотехнологичных лекарственных препаратов – используемое медицинское изделие (изделия) соответствует требованиям актов органов Союза в сфере обращения медицинских изделий и подходит для использования в составе таких препаратов;

(vi) если применимо, вирусная и микробная безопасность, а также статус в отношении трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ТГЭ) всех материалов, используемых в производстве серии, соответствуют требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование;

(vii) все требуемые внутрипроизводственные контроли и проверки (включая мониторинг производственной среды) выполнены и имеются соответствующие записи;

(viii) данные испытаний контроля качества готового препарата отвечают соответствующим спецификациям;

(ix) данные по текущей стабильности продолжают соответствовать сертификации;

(x) влияние любого отклонения на производство или испытания препарата оценено и завершены любые дополнительные проверки и испытания;

(xi) все расследования, связанные с сертифицируемой серией, завершены и обосновывают сертификацию серии;

(xii) программа самоинспекции активна;

(xiii) существуют соответствующие меры по хранению и транспортированию и

(xiv) присутствие необходимых элементов маркировки на этикетке было проверено (если применимо).

11.28. Хотя уполномоченное лицо и несет ответственность за обеспечение выполнения вышеуказанных проверок, эти задачи могут быть делегированы соответствующим образом подготовленному персоналу или третьим сторонам.

11.29. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов объем доступных значимых сведений будет зависеть от стадии разработки (например, медицинские изделия, используемые в составе комбинированного высокотехнологичного лекарственного препарата, также могут находиться в исследовательской фазе, и в подобных случаях роль уполномоченного лица состоит в обеспечении соответствия спецификациям на качество, составленным производителем). В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов оценка уполномоченного лица должна основываться на всех доступных данных и сведениях, существенных для

качества исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата.

11.30. (b) Сертификация серии готового препарата уполномоченным лицом. Уполномоченное лицо обязано сертифицировать каждую производственную серию, для гарантии того, что серия произведена и проверена в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование и требованиям актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

11.31. Уполномоченное лицо обязано вести записи о сертификации серий в реестре или аналогичном документе, предусмотренном для этой цели, который должен постоянно обновляться. Реестр или аналогичный документ должен быть в наличии для проверки уполномоченным органом государства-члена в течение одного года после истечения срока годности (срока хранения) серии, к которой он относится, или по меньшей мере пяти лет после сертификации серии уполномоченным лицом – в зависимости от того, что дольше.

11.32. Для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов записи о сертификации необходимо хранить в течение по меньшей мере пяти лет после завершения или официального прекращения последнего клинического исследования, в котором использовалась серия.

11.33. (c) Присвоение серии статуса выпущенной. Это стадия, на которой серия в действительности выпускается для продажи, на экспорт или (в отношении исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата) для применения в клиническом исследовании.

11.34. Уведомление уполномоченным лицом выпускающей площадки, что сертификат выпущен, должно быть официальным однозначным, ясным и понятным.

Дополнительные требования для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов

11.35. Исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты должны оставаться под контролем спонсора, пока не завершится двухэтапная процедура: сертификация уполномоченным лицом и выпуск спонсором для применения в клиническом исследовании. Процесс выпуска препарата для применения в клиническом исследовании должен быть согласован между спонсором и производителем с учетом срока годности (срока хранения) препарата. Обе стадии подлежат документированию.

11.36. Трансферы исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов из одного исследовательского центра в другой должны оставаться исключением. Если случае трансфера, уполномоченное лицо, по согласованию со спонсором, обязано установить специальные условия, в которых должны осуществляться трансферы.

11.3.2. Выпуск серии до получения результатов испытаний контроля качества

11.37. Ввиду короткого срока годности (срока хранения) некоторые высокотехнологичные лекарственные препараты могут выпускаться до завершения всех испытаний по контролю качества. В этом случае необходимо организовать процедуру по сертификации и выпуску серий на разных стадиях, например:

11.38. оценка компетентным лицом (лицами) записей по производству серии, результатов мониторинга производственной среды (при наличии) и доступных для проверки аналитических результатов при подготовке к первоначальной сертификации уполномоченным лицом, которые позволят выполнить выпуск для введения;

11.39. оценка окончательных аналитических испытаний и других доступных сведений для окончательной сертификации уполномоченным лицом.

11.40. Делегирование задач компетентному лицу (лицам) и описание процедуры сертификации и выпуска серий необходимо документально оформить.

11.41. Должна быть процедура, описывающая меры, принимаемые (включая связь с медицинскими работниками) в том случае, если после выпуска препарата получены результаты испытаний, выходящие за пределы спецификации.

11.42. Результаты испытаний выходящие за пределы спецификации у высокотехнологичных лекарственных препаратов, не всегда объясняются сбоями в процессе производства (например, они могут быть обусловлены идиопатическими факторами самого пациента). Все случаи с результатами испытаний, выходящими за пределы спецификации подлежат расследованию и, если выявлен сбой в процессе производства, документально оформлению выполненных соответствующих корректирующих и (или) предупреждающих действий для недопущения повторения подобной ситуации в дальнейшем. В случае повторяющихся отклонений требуется оценить необходимость изменения производственного процесса.

11.3.3. Процесс выпуска серий в случае децентрализованного производства

11.43. Производственный процесс является ключевым для качества, а также показателей безопасности и эффективности высокотехнологичных лекарственных препаратов, поэтому необходимо гарантировать соответствие используемого производственного процесса и методов контроля требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование и соблюдения требованиям GMP. Процесс сертификации серии и выпуска серии, а также роль уполномоченного лица являются важной стадией в этом отношении.

11.44. Возможны случаи, когда производство высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимо осуществлять на площадках, близких к пациенту (например, препараты с коротким сроком годности (сроком хранения), клиническое преимущество использования свежих клеток в противоположность замораживанию исходных материалов или готового препарата и т. д.). В подобных случаях может потребоваться децентрализация производства по нескольким площадкам, чтобы обеспечить доступность высокотехнологичных лекарственных препаратов пациентам («децентрализованное производство»). Этот сценарий может возникать как в ситуации зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов, так и в ситуации исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов.

11.45. Процесс сертификации и выпуска серий становится особенно важным в отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов, производимых в рамках децентрализованной системы, поскольку производство на нескольких площадках повышает риск variability препарата. В частности, при помощи процесса

сертификации и выпуска серий необходимо обеспечить, чтобы каждая серия, выпускаемая любой из площадок, была произведена и проверена в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование и другими соответствующими регуляторными требованиями, включая соответствие требованиям GMP. С этой целью необходимо рассмотреть следующие аспекты.

11.46. (a) Необходимо назначить центральную площадку, расположенную на таможенной территории Союза. Сотрудники центральной площадки отвечают за надзор за децентрализованными площадками. С этой целью центральная площадка берет на себя как минимум следующие задачи:

(i) обеспечение достаточной квалификации и обучения персонала для выполнения своих задач тех, кто задействован в процессе сертификации и выпуска серий

(ii) проведение аудитов для подтверждения того, что соблюдается процесс сертификации и выпуска серий (как описано в СОП).

11.47. Держатель регистрационного удостоверения или спонсор может быть центральной площадкой в случаях, если он также берет на себя роль производителя.

11.48. (b) Должны быть в наличии письменный контракт или техническое соглашение между центральной площадкой и децентрализованными площадками, устанавливающие ответственность каждой стороны, включая ответственность уполномоченного лица.

11.49. (c) Стадии процесса сертификации и выпуска серий необходимо документально оформить (СОП). Необходимо четко объяснить ответственность каждой из задействованных площадок и исполнителей. У задействованного персонала не должно быть пробелов или необъясненных совпадений ответственности. Процесс необходимо

также объяснить в контексте заявления о регистрации или на проведение клинического исследования.

11.50. (d) Уполномоченное лицо несет персональную ответственность за подтверждение соответствия (сертификацию) серий. Вместе с уполномоченного лица центральной площадки должна быть возможность принимать во внимание заключения, данные и сведения, передаваемые ему квалифицированным и обученным персоналом на децентрализованных площадках.

11.51. (e) Если на децентрализованных площадках возникли отклонения в технологическом процессе, они должны быть утверждены ответственным лицом (после оценки его влияния на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата) с привлечением уполномоченного лица, согласно установленному порядку. Отклонения необходимо расследовать в целях выяснения первопричины для выполнения корректирующих и предупреждающих мероприятий. Любые дефекты качества, отклонения или несоответствия подлежат безотлагательному сообщению центральной площадке.

11.4. Работа с незапланированными отклонениями

11.52. До тех пор, пока соблюдаются спецификации на готовый препарат, уполномоченное лицо может подтверждать соответствие и сертифицировать серию в случае возникновения непредвиденного отклонения, связанного с производственным процессом и (или) методами аналитического контроля, при условии того, что:

(i) проведена всесторонняя оценка влияния отклонения, которая обосновывает вывод, что случай не оказывает негативного влияния на качество, безопасность или эффективность препарата, и

(ii) оценена необходимость включения затронутой серии или серий в программу текущей стабильности, при необходимости.

11.5. Введение препаратов, с результатами испытаний, имеющими отклонения от спецификации

11.53. В исключительных случаях пациенту может потребоваться введение клеток или тканей, содержащихся в высокотехнологичных лекарственных препаратах на основе клеток или тканей, с имеющимися результатами, выходящими за пределы спецификации. Если введение препарата необходимо во избежание непосредственной значительной опасности для пациента и принимая во внимание альтернативные варианты для пациента и последствия неполучения клеток или тканей, содержащихся в препарате, поставка препарата лечащему врачу обоснована.

11.54. Если от лечащего врача получен запрос, производитель обязан предоставить лечащему врачу свою оценку рисков и уведомить врача о том, что по его запросу будет поставлен препарат, с имеющимися результатами испытаний, выходящими за пределы спецификации. Производитель обязан документально оформить подтверждение принятия препарата лечащим врачом. В условиях клинического исследования производитель обязан безотлагательно уведомить спонсора о подобных явлениях. Спонсор обязан уведомить соответствующие уполномоченные органы. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов, находящихся на рынке, необходимо проинформировать держателя регистрационного удостоверения и уполномоченный орган, осуществляющий надзор за площадкой, выпускающей серию.

12. Контроль качества

12.1. Общие принципы

12.10. Контроль качества направлен на обеспечение того, чтобы выполнялись необходимые и значимые испытания и на материалы не выдавали разрешение для использования, а на препараты – для продажи или отпуска до тех пор, пока их качество не будет удовлетворительно оценено. Контроль качества не ограничивается лабораторными операциями, а должен быть встроен во все решения, которые могут повлиять на качество препарата.

12.11. Лицо, ответственное за контроль качества, обязано обеспечить, чтобы помещения и оборудование, при помощи которых выполняются операции по контролю качества, были соответствующими и поддерживались в надлежащих условиях, и персонал, работающий под его ответственностью, был в достаточной степени обучен. Внутрипроизводственные контроли могут выполняться в производственной зоне при условии, что они не несут какого-либо риска для препарата.

12.12. Лицо, ответственное за контроль качества, контролирует все процедуры по контролю качества, в том числе несет ответственность за выполнение следующих задач:

(i) одобрение или отклонение спецификаций, инструкций по отбору проб, методик испытаний и других процедур по контролю качества;

(ii) одобрение условий для передаваемых в подряд испытаний;

(iii) контроль исходного сырья, исходных материалов, медицинских изделий, которые используются в составе комбинированных высокотехнологичных лекарственных препаратов,

упаковочных материалов, промежуточных, нефасованных и готовых препаратов (включая их одобрение или отклонение). В отношении аутологичных препаратов или аллогенных препаратов в сценарии совместимого донора необходимо проверить совместимость между происхождением исходного материала и реципиентом (необходимо проверить сведения о происхождении клеток или тканей).

Если в исключительных случаях материалы с истекшим сроком годности были разрешены для использования в производственном процессе, лицо, ответственное за контроль качества, обязано обеспечить их качество при помощи соответствующих повторных испытаний;

(iv) проверка контрольных и (или) архивных образцов материалов и препаратов;

(v) обеспечение того, что выполнены все необходимые испытания и оценены связанные с ними записи;

(vi) обеспечение мониторинга стабильности препаратов;

(vii) участие в расследованиях, связанных с качеством препарата.

12.13. Документальное оформление всех действий, перечисленных в подразделе 12.1. Наличие письменных процедур в отношении действий, перечисленных в подпунктах (iii) – (vi) пункта 12.12 настоящего подраздела.

12.14. Персонал по контролю качества должен иметь доступ в производственные зоны для осуществления отбора проб и при необходимости проведения расследований. Также должны быть доступны все документы, которые необходимы для оценки контроля качества (например, описание процедур или записи о производственном процессе и проведенных испытаниях).

12.2. Отбор проб

12.2.1. Общие принципы

12.15. Пробы должны быть репрезентативными для серии материалов или препаратов, из которых они отобраны. Необходимо идентифицировать контейнеры с нефасованной продукцией, из которых отбирают пробы. В отношении проб стерильных материалов или проб, взятых во время обработки, идентификацию пробы необходимо выполнять другими подходящими способами.

12.16. Отбор проб должен производиться и документально оформляться в соответствии с письменными процедурами, которые описывают метод отбора пробы (включая количество отбираемой пробы), соблюдаемые меры предосторожности, условия хранения и т. д. Контейнеры с образцами должны иметь этикетку с указанием как минимум содержимого, номера серии и даты взятия пробы. Если контейнеры очень маленькие, необходимо рассмотреть возможность использования штрих-кодов или других способов, позволяющих получить доступ к этим сведениям.

12.2.2. Архивирование проб (образцов)

12.17. Образцы хранятся для проведения анализа в течение срока годности (в случае возникновения такой необходимости), рассматриваемой серии (контрольный образец) и для подтверждения идентичности (архивный образец) – образец в окончательной упаковке отобранный из серии готового препарата). В некоторых случаях контрольный образец и архивный образец могут быть идентичными и являются единицами продукции в окончательной упаковке.

12.18. Количество контрольных образцов должно быть достаточным для проведения не менее чем двукратного полного аналитического контроля серии, предусмотренного требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование. Вместе с тем это не всегда может быть выполнимо ввиду дефицита материалов или ограниченного размера серий (например, аутологичные препараты, аллогенные препараты в сценарии совместимого донора, препараты для сверхредких заболеваний, препараты для использования в клиническом исследовании, впервые проводимом с участием человека при очень небольшом масштабе производства).

12.19. Архивный образец должен быть упакован в окончательную первичную упаковку или в упаковку, состоящую из того же материала, что и первичный контейнер, в котором продается препарат.

12.20. Образцы должны храниться в условиях, указанных в информации о препарате. Вместе с тем для препаратов и материалов с коротким сроком годности необходимо тщательно продумать возможность использования других условий хранения, которые обеспечивают максимальную стабильность.

12.21. Необходимо документально оформить план отбора проб. План отбора проб необходимо усовершенствовать исходя из частных характеристик препарата. При составлении плана отбора проб производитель обязан учитывать риски, практические ограничения, которые могут существовать, и возможные меры по их снижению (например, повышенная зависимость от внутрипроизводственных контролей). План отбора проб производителя должен быть надлежащим образом обоснован.

12.22. В частности, необходимо руководствоваться следующим:

12.23. Образцы исходного сырья: контрольные образцы критичного исходного сырья (например, цитокинов, факторов роста, ферментов, сыворотки) являются важными для расследования возможных проблем с качеством препарата. Оценку того, является ли конкретное исходное сырье критичным, должен выполнять производитель (или, если оправданно, спонсор либо держатель регистрационного удостоверения) с учетом частных рисков и возможных мер по их снижению (например, усиленный контроль качества). Принятые решения необходимо документировать. Образцы критичного исходного сырья необходимо сохранять в течение срока годности соответствующего исходного сырья.

12.24. Образцы исходных материалов необходимо, как правило, хранить в течение двух лет после выпуска серии. Вместе с тем следует признать, что архивирование образцов может быть затруднительным из-за дефицита материалов. Ввиду этого неизбежного ограничения обоснованно не хранить контрольные образцы клеток или тканей, используемых в качестве аутологичных высокотехнологичных лекарственных препаратов, и определенных аллогенных высокотехнологичных лекарственных препаратов (сценарий совместимого донора). В остальных случаях, когда дефицит материалов также является предметом для опасений, стратегия взятия проб может потребовать усовершенствования при условии, что это обоснованно и приняты соответствующие меры ослабления рисков.

12.25. Образцы действующих веществ и промежуточных продуктов необходимо, как правило, хранить в течение двух лет после выпуска серии. В отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов не всегда возможно разделить отбор проб исходных материалов, действующего вещества, промежуточного и готового препарата. Применяются факторы, которые необходимо учитывать, касательно

дефицита исходных материалов, с учетом необходимости, к предъявляемым требованиям по архивированию образцов действующих веществ и промежуточных продуктов.

12.26. Образцы материала первичной упаковки. Образцы материала первичной упаковки необходимо архивировать в течение срока годности (срока хранения) рассматриваемого готового препарата. Допускается не хранить образцы материала первичной упаковки в определенных случаях с учетом рисков материалов и (или) других применимых соображений (например, увеличение контролей качества, материал первичной упаковки зарегистрирован в качестве медицинского изделия). Решение не хранить образцы материалов первичной упаковки необходимо обосновать и оформить документально.

12.27. Образец в окончательной упаковке (архивный образец) необходимо хранить на каждую серию в течение по меньшей мере одного года после истечения срока годности. Однако архивный образец не требуется для аутологичных препаратов или аллогенных препаратов в сценарии совместимого донора, поскольку единица, производимая из тканей или клеток пациента, есть то, что будет введено пациенту. Если невозможно сохранить архивный образец в досье на серию допустимо включать фотографии или копии этикетки.

12.28. Период архивного хранения образцов исходных материалов, действующего вещества и промежуточного продукта необходимо скорректировать с учетом данных по стабильности и сроку годности препарата, и в связи с этим могут быть обоснованы более короткие периоды. В случае короткого срока годности производитель обязан решить, является ли архивирование образца в условиях, продлевающих срок годности (таких как криоконсервация), репрезентативным для намеченной цели. Например, криоконсервация свежих клеток может

сделать образец непригодным для целей установления характеристик, но образец может быть пригоден для контроля на стерильность или вирусную безопасность (объем образцов можно сократить в соответствии с намеченной целью). Если криохранение образца считается недостаточным для намеченной цели, производитель обязан найти альтернативные подходы (например, образец промежуточного продукта, как, например, дифференцированные клетки).

12.3. Испытания

12.29. Испытания важны для обеспечения того, чтобы каждая серия соответствовала установленным спецификациям. Внутрипроизводственные контрольные испытания необходимо выполнять на соответствующих стадиях производства для контроля тех условий, которые важны для качества препарата.

12.30. Испытания критичного исходного сырья, исходных материалов, действующего вещества, промежуточных продуктов, готовых препаратов и испытания стабильности необходимо проводить в соответствии с условиями, указанными в регистрационном досье или досье на клиническое исследование.

12.31. Методики испытаний должны быть валидированы и созданы стандартные материалы (при наличии) для квалификации и рутинных испытаний. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов уровень валидации должен соответствовать фазе разработки препарата и критичности результатов испытаний с учетом рисков для пациента (согласно разделу 10.4 настоящей части).

12.32. Проведенные испытания необходимо задокументировать. Записи о них должны включать в себя следующие данные:

(i) наименование исходных материалов или препарата и, если применимо, лекарственной формы;

(ii) номер серии и, где применимо, наименование производителя и (или) поставщика;

(iii) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;

(iv) результаты испытаний, включая наблюдения и расчеты, а также ссылки на любые сертификаты анализа;

(v) даты проведения испытаний;

(vi) инициалы лиц, выполнивших испытания (или другую подходящую систему идентификации);

(vii) инициалы лиц, которые проверили проведение испытаний и расчеты (или другую подходящую систему идентификации), если обосновано;

(viii) заключение о выдаче разрешения или отклонении (или решения о другом статусе) дату и подпись ответственного лица;

(ix) ссылки на использованное оборудование.

12.33. Материалы, реактивы, питательные среды и стандартные образцы, используемые для испытаний контроля качества, должны быть соответствующего качества и использоваться в соответствии с инструкциями. Там, где необходимо, следует предусмотреть проверку и (или) испытания на подлинность после приемки или перед использованием.

Технический трансфер методик испытаний

12.34. Трансфер методик испытаний из одной лаборатории (передающей лаборатории) в другую лабораторию (принимающую лабораторию) необходимо подробно описать в протоколе трансфера.

12.35. Протокол трансфера должен включать, в том числе, следующие параметры:

(i) идентификацию проводимых испытаний и соответствующие методики испытаний, подвергающиеся трансферу;

(ii) идентификацию любых дополнительных требований к обучению персонала;

(iii) идентификацию стандартов и испытываемых образцов;

(iv) идентификацию любых специальных условий транспортирования или хранения испытываемых объектов;

(v) критерии приемлемости.

12.36. Отклонения от протокола должны быть расследованы до завершения процесса технического трансфера. Отчет о техническом трансфере должен содержать сравнительный результат процесса и определять области, требующие дальнейшей ревалидации методик испытаний, если применимо.

12.4. Программа текущего испытания стабильности

12.37. После выдачи регистрационного удостоверения необходимо начать программу текущего испытания стабильности для проверки того, что в соответствующих условиях хранения (предусмотренных требованиями регистрационного досье) препарат остается в пределах спецификации в течение срока годности (срока хранения). Методология программы текущего испытания стабильности может отличаться от подхода, используемого для получения данных о стабильности, указанных в регистрационном досье лекарственного препарата при подаче заявления о регистрации (например, другая частота испытаний), при условии, что она обоснована.

12.38. Текущее испытание стабильности необходимо проводить на готовом препарате (то есть в выпускаемом производителем виде). Если промежуточные препараты могут храниться продолжительный период времени, необходимо рассмотреть включение в программу текущего испытания стабильности тех серий, которые произведены из материалов, хранившихся в течение более длительных периодов. Исследования стабильности восстановленного препарата проводятся во время разработки препарата и не требуют мониторинга на непрерывной основе. Приемлемо использование суррогатных материалов (то есть материалов, получаемых от здоровых добровольцев) в случае аутологичных препаратов (или сценария совместимого донора), если серия готового препарата требует ее полного введения пациенту.

12.39. Число серий и частота испытаний должны быть достаточными, чтобы можно было выполнить анализ тенденций. Если не обосновано иное, в программу исследования включается по меньшей мере одна серия препарата в год (исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии или другая частота не обоснована по другой причине). Результаты, выходящие за пределы спецификации и значительные атипичные тенденции подлежат расследованию с оценкой их возможного влияния на промышленные серии высокотехнологичного лекарственного препарата. О любых подтвержденных результатах испытаний, выходящих за пределы спецификации необходимо сообщать соответствующим уполномоченным органам государств-членов.

13. Деятельность, передаваемая для выполнения другому лицу (аутсорсинг)

13.1. Общие принципы

13.10. Деятельность, передаваемая на аутсорсинг третьей стороне (включая консультационную работу), должна регулироваться письменным контрактом, который устанавливает ответственность каждой стороны. В случае обнаружения дефектов качества в контракте необходимо четко установить роль и ответственность, а также, если применимо, обязанности каждой стороны касательно прослеживаемости.

13.2. Обязанности заказчика

13.11. Перед передачей на аутсорсинг любой деятельности производитель или спонсор, или держатель регистрационного удостоверения («заказчик») обязан оценить пригодность исполнителя для выполнения им передаваемой на аутсорсинг деятельности. Заказчик также отвечает за включение в соглашение положений, обеспечивающих выполнение условий регистрационного досье или досье на клиническое исследование и требований настоящих Правил.

13.12. В исключительных случаях, если передаваемая на аутсорсинг деятельность является высокоспециализированным испытанием (например, испытанием на кариотип), допускается чтобы исполнитель не был сертифицирован на соответствия требованиям GMP при условии, что он соответствует подходящим стандартам качества, значимым для передаваемой на аутсорсинг деятельности (например, ISO) и что это должным образом обосновано.

13.13. Заказчик обязан предоставить исполнителю подробную информацию о препарате и производственном процессе, а также любые другие данные, необходимые для правильного выполнения передаваемых на аутсорсинг деятельности.

13.14. Заказчик обязан рассматривать и оценивать записи и результаты, касающиеся переданной на аутсорсинг деятельности.

13.3. Обязанности исполнителя

13.15. Исполнитель должен принять все необходимые меры (например, предоставить соответствующие помещения, оборудование, обученный персонал и др.) для надлежащего выполнения работ, переданных на аутсорсинг. Особое внимание следует уделять предотвращению перекрестного заражения и обеспечению прослеживаемости. Особое внимание следует уделить предотвращению перекрестной контаминации и поддержанию прослеживаемости.

13.16. Исполнитель не должен вносить изменения в процесс, помещения, оборудование, аналитические методы, спецификации или любой другой элемент, относящийся к передаваемой на аутсорсинг деятельности, без предварительного одобрения заказчика.

13.17. Все записи, относящиеся к передаваемой на аутсорсинг деятельности, а также контрольные образцы необходимо либо передать заказчику, либо предоставить заказчику доступ к ним.

13.18. Исполнитель не должен передавать третьей стороне работы или услуги, порученные ему по соглашению, без предварительного рассмотрения и согласования с заказчиком.

13.19. Исполнитель должен понимать, что работы, передаваемые для выполнения другому лицу (аутсорсинг), включая проведение анализа по контракту, подлежат проверке уполномоченными органами государств-членов.

14. Дефекты качества и отзывы продукции

14.1. Дефекты качества

14.10. Необходимо располагать системой для обеспечения того, чтобы все претензии по качеству, полученные как устно, так и

письменно, регистрировались и тщательно расследовались. Персонал, ответственный за работу с претензиями и расследованиями дефекта качества, должен быть независим от отделов маркетинга и продаж, если не обосновано иное. Если уполномоченное лицо, задействованное в подтверждении соответствия (сертификации) рассмотренной серии (серий), не участвует в расследовании, его необходимо своевременно информировать о любых расследованиях.

14.11. Необходимо разработать операционные процедуры, описывающие действия, выполняемые при получении претензии, с освещением, в частности, выяснения потенциальных первопричин дефекта качества, оценки риска (рисков), связанного (связанных) с дефектом качества, необходимости принятия соответствующих корректирующих или предупреждающих мероприятий, оценки влияния, которое может оказать любое действие по отзыву на доступность лекарственного препарата для пациентов, а также необходимость уведомить ответственных сотрудников предприятия и соответствующие уполномоченные органы государств-членов о таком влиянии. Если корневую причину выяснить невозможно, необходимо определить наиболее вероятные причины.

14.12. Если после поставки становятся известны дополнительная информация о состоянии здоровья донора (человека или животного), затрагивающая качество препарата, также требуется анализ риска (рисков) и необходимости корректирующих или предупреждающих мероприятий.

14.13. Если обнаружен или подозревается дефект качества в какой-то одной серии, проводится оценка необходимости проверки других серий (или, если обосновано, других препаратов), чтобы определить, затронуты ли также и они.

14.14. Расследование дефекта качества должно включать анализ предыдущих отчетов о дефектах качества или любых других значимых сведений о любом признаке специфических или повторяющихся проблем.

14.15. Приоритет во время расследования необходимо отдавать принятию соответствующих мер по управлению риском для обеспечения безопасности пациентов. Все принимаемые решения и меры необходимо документально оформить. Необходимо мониторить эффективность принятых корректирующих и (или) предупреждающих мероприятий.

14.16. Записи о дефекте качества необходимо архивировать и использовать для выявления любых специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания. Необходимо своевременно информировать уполномоченные органы о случаях подтвержденного дефекта качества высокотехнологичного лекарственного препарата (нарушения производственного процесса, порча препарата, обнаружение фальсификации, несоответствия требованиям регистрационного досье или досье спецификаций и инструкций на препарат либо любые другие серьезные проблемы с качеством), которые могут привести к отзыву препарата или аномальному ограничению поставки. О незапланированных отклонениях в случаях, указанных в подразделе 11.4 настоящей части, уполномоченные органы уведомлять не требуется.

14.17. Если высокотехнологичный лекарственный препарат производится организацией, не являющейся держателем регистрационного удостоверения или спонсором, роль и обязанности производителя, держателя регистрационного удостоверения или спонсора и любых других значимых третьих сторон в отношении оценки, принятия решений, распространения сведений и принятия мер по снижению рисков необходимо изложить в письменном виде.

Дополнительные требования для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов

14.18. Если протоколом клинического исследования предусмотрено ослепление исследуемых лекарственных препаратов, производитель обязан внедрить процедуру быстрого разослепления ослепленных препаратов, если это необходимо для быстрого отзыва. Производитель обязан обеспечить, чтобы процедура раскрывала подлинность ослепленного препарата только в той мере, в которой это необходимо.

14.2. Отзывы продукции и другие меры по снижению риска

14.19. Меры для работы с дефектами качества должны быть пропорциональны рискам. Приоритетом является защита пациентов. Во всех возможных случаях принимаемые меры необходимо заранее обсудить с заинтересованными уполномоченными органами.

14.20. Необходимо внедрить письменные процедуры отзыва продукции, включая способ инициации отзыва, лиц, информируемых в случае отзыва (включая соответствующие уполномоченные органы и клинические центры), и как следует обращаться с отозванным материалом. Процедура отзыва должна предусматривать сверку между количеством поставленной и возвращенной продукции, а также регистрацию хода действий до момента ее завершения. Приемлемой альтернативой возврату препарата является документально подтвержденное уничтожение несоответствующего препарата в клиническом центре. Отозванные препараты необходимо четко идентифицировать и сегрегировать.

14.21. Необходимо обеспечить, чтобы операции отзыва можно было инициировать быстро и в любое время. В определенных случаях и в целях защиты здоровья населения может потребоваться отзыв препаратов до выяснения корневой причины или всего масштаба дефекта качества.

14.22. Чтобы проверить надежность процедуры отзыва зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов, необходимо рассмотреть возможность проведения имитаций действий по отзыву. Вместе с тем имитация действий по отзыву не всегда является соответствующей мерой в определенных условиях (например, аутологичные высокотехнологичные лекарственные препараты, аллогенные высокотехнологичные лекарственные препараты в сценарии совместимого донора, высокотехнологичные лекарственные препараты, для которых время между производством и введением препарата пациенту очень мало).

14.23. До начала операции отзыва необходимо уведомить все заинтересованные уполномоченные органы государств-членов, если только не требуется срочная мера для защиты здоровья населения.

14.24. Необходимо создать план действий на случай невозможности отзыва препарата из-за того, что он уже был введен пациенту.

14.25. В дополнение к отзывам существуют другие меры по снижению риска, которые могут быть рассмотрены для управления рисками, связанные с дефектами качества, такие как передача соответствующей информации медицинским работникам.

Дополнительные требования для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов

14.26. Процедуры отзыва исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов и их документальное оформление должны быть согласованы между спонсором и производителем (если это не одно и то же лицо). Производитель, исследователь и представитель спонсора должны понимать свои обязанности при выполнении отзыва. Необходимо вести и сохранять записи по учету возвращенных лекарственных препаратов.

15. Меры контроля производственной среды для высокотехнологичных лекарственных препаратов, содержащих генетически модифицированные организмы или состоящих из них

15.10. Работа с высокотехнологичными лекарственными препаратами, содержащими или состоящими из генетически модифицированных организмов, может представлять риск для производственной среды, требуя принятия дополнительных мер контроля. В качестве первого шага необходимо выполнить оценку рисков, принимая во внимание риск для изолированного высокотехнологичного лекарственного препарата, а также риск в случае наращивания внутри чувствительной клетки-хозяина. Оценка риска должна завершиться категоризацией препаратов в качестве имеющих незначительный, низкий, умеренный или высокий риск для производственной среды.

15.11. Необходимо создать меры по локализации в соответствии с риском препарата, с которым ведется работа, включая меры касательно планировки помещений, организационные и технические меры, а также

меры в отношении обращения с остатками продукции, сырья и материалов.

15.12. Если используются вирусные векторы с ограниченной репликацией, необходимо предусмотреть меры для предотвращения привнесения вирусов дикого типа, которые могут привести к образованию рекомбинантных векторов, способных к репликации. Работа с вирусными векторами должна происходить в сегрегированной зоне и в кабинете биологической безопасности или изоляторе.

15.13. Необходимо внедрить соответствующие меры деконтаминации, если персонал или материалы перемещаются из зоны, содержащей генетически модифицированные организмы, в зону, не содержащую такие организмы, или между зонами, содержащими разные генетически модифицированные организмы. По возможности следует использовать однонаправленные потоки.

15.14. Необходимо также иметь в наличии планы экстренных действий (скорректированными под уровень риска), принимаемых в случае случайного выпуска в производственную среду. План должен предусматривать меры по локализации, защиту персонала, очистку, деконтаминацию, работу с отходами, а также уведомление уполномоченных органов и, если обосновано, экстренных служб.

15.15. Для зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов оценка риска, меры по локализации и план (планы) экстренных действий должны составлять часть плана управления рисками.

15.16. Настоящий раздел не ограничивает требования, которые могут быть применимы к исследуемым высокотехнологичным лекарственным препаратам на основании законодательства государств-членов в сфере оборота генетически модифицированных организмов.

16. Восстановление препарата после выпуска серии

16.1. Действия по восстановлению

16.10. Действия по восстановлению можно выполнять в месте введения (например, в больничных аптеках) за пределами производства в соответствии с требованиями GMP.

16.11. В целях настоящей части понятие «восстановление» охватывает действия, требуемые после выпуска серии и до введения препарата пациенту, и которые невозможно рассматривать в качестве производственной стадии (измельчение и придание формы являются частью хирургических процедур, и поэтому не относятся к действиям по производству или восстановлению.). Однако никакая деятельность, влекущая за собой существенную манипуляцию, не может считаться восстановлением (например, культивирование). Существенные манипуляции необходимо выполнять в рамках требований GMP.

16.12. Ниже приводятся примеры действий по восстановлению, значимые для высокотехнологичных лекарственных препаратов:

стадии размораживания, промывки, замены буфера, центрифугирования, необходимые для удаления раствора консерванта (например, ДМСО), удаление производственных примесей (остаточного количества раствора консерванта, мертвых клеток), включая фильтрацию;

(ре)суспендирование, растворение или разведение растворителем или буфером, диспергирование;

смешивание препарата с собственными клетками пациента, с адьювантом и (или) с другими веществами, добавляемыми в целях введения (включая матрицы). Вместе с тем смешивание генотерапевтического вектора с аутологичными клетками является

производственной деятельностью, которую необходимо выполнять в рамках требований GMP;

разделение препарата и использование в отдельных дозах, подбор дозы (например, подсчет клеток);

загрузка в системы доставки или хирургические изделия, перенос в инфузионный мешок или шприц.

Положения абзацев 2 – 6 настоящего пункта не распространяются на лекарственные препараты, не являющиеся высокотехнологичными.

16.13. Стадии, указанные в пункте 16.12 могут быть частью процесса восстановления, только если обосновано, что их нельзя выполнить в рамках производственного процесса до выпуска серии без негативного влияния на препарат. Кроме того, вышеуказанные действия могут считаться «восстановлением», только если они выполняются в месте введения (то есть не допускается передавать указанные стадии на аутсорсинг третьей стороне, которая не соответствует требованиям GMP).

16.2. Обязанности производителя высокотехнологических лекарственных препаратов в связи с действиями по восстановлению

16.14. Производитель или спонсор либо держатель регистрационного удостоверения обязан описать процесс восстановления, включая используемое оборудование и требования к месту введения. Инструкции должны быть достаточно детальными и понятными, чтобы можно было избежать негативного влияния на качество препарата (например, если восстановление предусматривает размораживание, необходимо описать период нахождения при комнатной температуре, скорость изменения температуры во время размораживания, использование водяной бани и т. д.).

16.15. Если восстановление требует использования растворителей и (или) других материалов, их необходимо указать или предоставить.

16.16. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов производитель обязан валидировать процессы восстановления, которые необходимо соблюдать с момента выпуска серии до момента введения пациенту, то есть с помощью соответствующих исследований необходимо продемонстрировать, что установленный процесс восстановления достаточно устойчив и постоянен, чтобы препарат мог вводиться без негативного влияния на профиль качества, безопасности и эффективности высокотехнологичного лекарственного препарата.

16.17. Соблюдение организацией, осуществляющей введение высокотехнологичного лекарственного препарата, установленной процедуры восстановления такого препарата не является ответственностью производителя, и осуществляется без учета требований GMP.

17. Автоматизированное производство высокотехнологичных лекарственных препаратов

17.1. Общие принципы

17.10. Если выдача автоматизированной системы производства (далее – автоматизированное оборудование) отвечает определению высокотехнологичного лекарственного препарата, применяются требования к указанной группе препаратов. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов или высокотехнологичных лекарственных препаратов, используемых в условиях клинического исследования, применяются требования GMP (в соответствии с установленным в настоящей части).

17.11. Использование автоматизированного оборудования может облегчать выполнение соответствия определенных требований GMP и может также давать определенные преимущества в отношении качества препарата. В настоящем разделе излагаются некоторые частные аспекты, значимые для использования этой технологии в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов, однако, если не указано иное, также применимы остальные разделы настоящей части.

17.2. Автоматизированное оборудование

17.12. Производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов отвечает за их качество и обязан обеспечить пригодность автоматизированного оборудования для конкретной намеченной цели.

17.13. Степень усилий для подтверждения пригодности можно снизить, если автоматизированное оборудование одобрено для целевого назначения в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения медицинских изделий, факт одобрения может быть не значим (то есть автоматизированное оборудование не может расцениваться в качестве медицинского изделия) и что в любом случае факта одобрения недостаточно для подтверждения пригодности, требуемой в соответствии с настоящей частью.

17.14. Особую значимость для производителя высокотехнологичных лекарственных препаратов имеют следующие обязанности.

17.15. Квалификация оборудования: применяется процесс квалификации в соответствии с разделом 10.1 настоящей части. Спецификации требований пользователя должны быть понятными, однозначными и достаточно подробными, чтобы обеспечить

пригодность автоматизированного оборудования для запланированных операций.

17.16. Объем сведений, получаемых от производителя автоматизированного оборудования, должен быть достаточен для производителя высокотехнологичных лекарственных препаратов, чтобы полностью понимать работу автоматизированного оборудования и определить стадии, критические для качества, безопасности и эффективности препарата. Если оправданно (например, в случае пробелов в информации, представленной производителем автоматизированного оборудования, или отклонениях от представленных рабочих инструкций), производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов обязан разработать дополнительные испытания и операционные процедуры.

17.17. Автоматизированное оборудование не допускается использовать вне рекомендаций его производителя (поставщика), если только новый операционный режим не был полностью валидирован.

17.18. Необходимо разработать стандартные операционные процедуры. Стандартные операционные процедуры должны быть достаточно понятными и подробными, чтобы операторы понимали производственный процесс и связанные с ним риски. указанные процедуры должны также обеспечивать возможность быстрого обнаружения любого отклонения и принятия соответствующих мер.

17.19. Соответствующее обслуживание: обязательно обслуживание автоматизированного оборудования для обеспечения оптимальных условий использования и недопущения незапланированных отклонений и случаев неправильной работы.

17.20. Программу обслуживания и калибровки через регулярные интервалы времени, требуемую для обеспечения хорошей работы

автоматизированного оборудования, обязан описать его производитель. В свою очередь производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов обязан обеспечить выполнение программы обслуживания. Разделение обязанностей между производителем автоматизированного оборудования и производителем высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимо документально оформить.

17.21. Асептическая обработка: автоматизированное оборудование следует использовать только в условиях, которые обеспечивают асептическую обработку (например, валидация процессов очистки, стерилизация многоразовых материалов, контактирующих с препаратом, достаточные проверки сохранности оборудования, например, при помощи испытания на удержание давления или испытания на протечку, и т. д.).

17.22. Необходимо вести записи о серии и прослеживаемости.

17.3. Персонал

17.23. Персонал, задействованный в производстве, должен быть в достаточной степени подготовлен и понимать связанные с процессом риски (включая риски для эффективности препарата).

17.4. Помещения

17.24. В соответствии с разделом 9.5.1 настоящей части помещение, в котором используется закрытая система, должно по меньшей мере относиться к классу D. Помещение материала в оборудование и извлечение из него является критической стадией, поэтому должна быть предусмотрена валидированная процедура для защиты препарата от риска контаминации.

17.25. Закрытые системы могут быть размещены в контролируемой, но неклассифицированной производственной среде в исключительных случаях в условиях, указанных в разделе 9.5.1 настоящей части.

17.5. Производство и валидация процесса

17.26. Необходимо определить момент, когда начинается и заканчивается производственный процесс, а также четко установить роль и обязанности всех участников процесса, вовлекаемых в разные моменты времени.

17.27. Возможности внутрипроизводственных контролей могут быть ограничены непрерывным производством в закрытом оборудовании. В подобных случаях необходимо осуществлять непрерывный мониторинг критических параметров процесса и других входных параметров, влияющих на качество препарата (в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование), если это технически возможно. Если непрерывный мониторинг технически невозможен, требуется мониторинг через соответствующие интервалы с учетом критичности параметра и рисков. Данные о параметрах процесса необходимо хранить как часть досье на серию.

17.28. Выполнить валидацию асептической обработки необходимо также с помощью моделирования наполнения средой. Рекомендуемая частота – два раза в год, однако она может быть усовершенствована с учетом рисков (согласно разделу 9.5.2 настоящей части).

17.6. Уполномоченное лицо и сертификация серий

17.29. Сертификация серий – фундаментальное требование для всех лекарственных препаратов, включая высокотехнологичные лекарственные препараты, производимые с использованием автоматизированного оборудования.

18. Определения

Для целей настоящей части используются понятия, которые означают следующее:

«валидация очистки» (Cleaning validation) – документально оформленное подтверждение того, что данная процедура очистки эффективно и воспроизводимо удаляет контаминанты, остатки предыдущего продукта и чистящие средства ниже предустановленного порога;

«верификация очистки» (Cleaning verification) – сбор доказательств при помощи соответствующего анализа после каждой серии или кампании, чтобы доказать, что контаминанты, остатки предыдущего препарата или чистящих средств были снижены до значений ниже заранее установленного порога;

«воздушный шлюз» (Air-lock) – ограниченное пространство с двумя или более дверями, которое располагается между двумя или более помещениями (например, разных классов чистоты), в целях контроля потока воздуха между этими помещениями, когда в них необходимо войти. Воздушный шлюз создается и используется для перехода персонала или перемещения материалов;

«высокотехнологичные лекарственные препараты» (ВТЛП) (Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) – генотерапевтические лекарственные препараты, лекарственные препараты на основе соматических клеток и тканеинженерные лекарственные препараты;

«главная посевная культура» (Master seed lot) – культура микроорганизма (вируса или бактерии), распределенная из одной емкости в контейнеры в рамках одной операции так, чтобы обеспечить однородность, предотвратить контаминацию и обеспечить стабильность;

«главный банк клеток» (Master cell bank) – полностью охарактеризованная культура клеток, распределенная в контейнеры за одну операцию, обрабатываемая вместе таким образом, чтобы обеспечить ее однородность, и сохраняемая таким способом, чтобы обеспечить стабильность. Главный банк клеток используется для получения всех рабочих банков клеток;

«животное-основатель» (Founder animal) – животные, из которых разводятся животные-источники или животные-доноры;

«заказ на производство» (Manufacturing order) – документ, содержащий запрос спонсора на производство некоторого препарата. Документ не должен допускать двусмысленных толкований и должен ссылаться на файл спецификаций на препарат и соответствующий протокол клинического исследования;

«закрытая система» (Closed system) – система обработки, спроектированная и эксплуатируемая таким способом, чтобы избежать воздействия на лекарственный препарат или материал производственной среды помещения. В закрытую систему можно вносить материалы, но добавление следует осуществлять таким образом, чтобы избежать воздействия производственной среды помещения на лекарственный препарат (например, с помощью стерильных коннекторов или систем сливания). Закрытая система может потребовать открытия (например, для установки фильтра или создания сочленения), но она возвращается в закрытое состояние с помощью стадии санитарной обработки или стерилизации, прежде чем вновь будет использована в процессе;

«запас клеток» (Cell stock) – первичные клетки, наращенные до некоторого числа клеток, подлежащие аликвотированию и использованию в качестве исходного материала для производства ограниченного количества партий высокотехнологичного лекарственного препарата на основе клеток;

«зона сдерживания» (Contained area) – зона, сконструированная и эксплуатируемая таким образом (и оборудованная соответствующей подачей и фильтрацией воздуха), чтобы предотвратить контаминацию производственной среды биологическими агентами изнутри;

«зона» (Area) – определенный комплекс помещений в пределах здания, связанных с производством любого одного препарата или нескольких препаратов, имеющих общую систему воздухоподготовки, считается одной зоной;

«изолятор» (Isolator) – деконтаминированный модуль, поставляемый с воздухом качества класса А (ISO 5) или выше, который обеспечивает ненарушаемую непрерывную изоляцию его внутреннего пространства от внешней производственной среды (воздуха, окружающего чистое помещение и персонала);

«исходное сырье» (Raw materials) – любые вещества, используемые для производства или выделения действующего вещества (веществ), но из которых напрямую такое действующее вещество не получают (например, реагенты, питательные среды, фетальная сыворотка телят, добавки и буферные растворы, используемые в хроматографии, и др.);

«исходные материалы» (Starting materials) – любое вещество биологического происхождения (например, микроорганизмы, органы и ткани растительного либо животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь и плазму) человеческого или животного происхождения и биотехнологические клеточные конструкты

(клеточные субстраты, независимо от их рекомбинантности, включая первичные клетки));

«квалификация поставщиков» (Qualification of suppliers) – процесс, направленный на обеспечение пригодности поставщиков. Квалификация поставщиков может быть выполнена разными способами (например, с помощью опросников по качеству, аудитов и т. д.);

«критическая чистая зона» (Critical clean area) – зона, в которой лекарственный препарат подвергается воздействию производственной среды;

«нефасованный продукт» (Bulk Product) – лекарственный препарат, который прошел все стадии производства за исключением окончательной упаковки;

«оснащенное состояние» (At rest) – состояние, когда работают все системы HVAC и установки, но отсутствует персонал и установлено оборудование. Предельное содержание частиц должно достигаться после короткого периода очистки продолжительностью приблизительно 15 – 20 минут после завершения операций;

«производство по принципу кампаний» (Campaigned manufacture) – последовательное производство ряда серий одного и того же лекарственного препарата за определенный период времени с последующим строгим выполнением заранее установленных контрольных мер перед переходом к другому препарату. Использование одного и того же оборудования для разных лекарственных препаратов возможно при условии, что применяются соответствующие контрольные меры;

«промежуточный продукт» (Intermediate) – частично обработанный материал, который должен подвергаться дальнейшим производственным стадиям, прежде чем стать нефасованным продуктом;

«рабочая посевная культура» (Working seed lot) – культура микроорганизма (вируса или бактерии), полученная из главной посевной культуры и предназначенная для использования в производстве;

«рабочий банк клеток» (Working cell bank) – культура клеток, получаемая из главного банка клеток и предназначенная для приготовления культур клеток-продуцентов;

«свободный от специфических патогенов» (SPF) (Specified pathogen free (SPF)) – материалы животного происхождения (например, куриные эмбрионы или клеточные культуры), используемые для производства или контроля качества высокотехнологичных лекарственных препаратов, получаемые из групп (например, стай или стад) особей, не имеющих определенных патогенов). Такие стаи или стада – это животные, имеющие общую среду обитания и своих собственных смотрителей, которые не контактируют с не свободными от специфических патогенов группами;

«сегрегированная зона» (Segregated area) – сегрегированная зона в рамках производственной площадки, требующая отдельного криохранилища, отдельного производственного модуля с отдельными системами HVAC, ограничений по движению персонала и перемещению оборудования (без соответствующих мер деkontаминации) и выделенного оборудования, зарезервированного для производства препарата одной разновидности со специфичным профилем рисков;

«система банков клеток» (Cell bank system) – система, с помощью которой последовательные серии лекарственного препарата производятся посредством культивирования клеток, полученных из одного и того же главного банка клеток. Несколько контейнеров из главного банка клеток используются для приготовления рабочего банка клеток. Система банков клеток должна быть валидирована для уровня

пассажей или числа удвоений популяции сверх тех, которые достигаются во время производства;

«система посевных культур» (Seed lot system) – система, в соответствии с которой последовательные серии лекарственного препарата производят из одной и той же главной посевной культуры при заданном уровне пассажа. Для обычного производства рабочую посевную серию получают из главной посевной культуры. Готовый препарат получают из рабочей посевной культуры, которая не подвергалась большему числу пассажей из главной посевной культуры, чем было показано в клинических исследованиях в качестве удовлетворительного с точки зрения безопасности и эффективности. Ведется запись происхождения и история пассажей главной посевной культуры и рабочей посевной культуры;

«существенная манипуляция» (Substantial manipulation) – все манипуляции, которые не перечислены в разделе 17.2.2 приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы, но не ограничивается этим;

«файл спецификаций на препарат» (Product Specification File) – документ, содержащий или ссылающийся на документы, содержащие спецификации, инструкции и другие сведения, необходимые для производства исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата и для выполнения сертификации серии;

«фоновая чистая зона» (Background clean area) – производственная среда в непосредственной близости к критической чистой зоне;

«чистая зона» (Clean area) – зона, спроектированная, обслуживаемая и контролируемая в целях предотвращения контаминации частицами и микроорганизмами. Описание квалификации чистых помещений и установок для получения и распределения чистого воздуха содержатся в стандартах серии ISO 14644;

«чистое помещение» (Clean room) – помещение, спроектированное, обслуживаемое и контролируемое таким образом, чтобы предотвратить механическую и микробиологическую контаминацию лекарственных препаратов. Такому помещению присваивается соответствующий класс чистоты воздуха, требованиям к которому он это помещение воспроизводимо соответствует;

«эксплуатируемое» состояние» – состояние, когда работает все оборудование и установки, в присутствии персонала, который работает в соответствии с процедурой производства.».
